ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

DR. EDWIN KLEBS,
PROF. DER PATHOLOG. ANATOMIE IN PRAG.

DR. B. NAUNYN,
PROF. DER MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG.

DR. O. SCHMIEDEBERG,
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG.

SECHSTER BAND.

MIT 1 HOLZSCHNITT UND 2 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1877.

Inhalt des sechsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 21. Juli 1876).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 17. November 1876).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 2. Februar 1877).

I.

Ueber die physiologische Wirkung des Bromkalium.[1])

Von

Dr. Gustav Kross
aus Nortorf.

Bald, nachdem durch den Apotheker Balard in Montpellier das Brom entdeckt und auch im Wasser des mittelländischen Meeres nachgewiesen war, wurde von diesem, noch im Jahre 1826, auch das Bromkalium dargestellt.

Zu therapeutischen Zwecken wurde dieses Salz neben anderen Bromverbindungen in schwachen Dosen zuerst 1828 von Pourché in Montpellier (4) und etwas später von Barthez in Paris (2) verwandt. — In Deutschland trat zuerst Prieger (3) für die Benutzung des Bromkalium in der Medicin auf. — Man nahm nämlich an, dass durch das Brom das chemisch sehr ähnliche Jod ersetzt werden könnte, und gab deshalb das Bromkalium in allen Fällen, wo früher Jodkalium angewandt zu werden pflegte. Aber schon Graf (5), Puche (9), Rames (10) und Huette (11) kamen zu dem Resultat, dass Bromkalium gegen Syphilis nutzlos sei, Letzterer sah aber bei dem Gebrauche desselben Anästhesie des Rachens eintreten und die Genitalsphäre erschlaffen. Thielmann (12) empfahl sodann das Salz als Antaphrodisiacum anzuwenden, und Henry Behrend (14) zeigte in demselben ein treffliches Mittel gegen Schlaflosigkeit, namentlich nach nervöser Ueberanstrengung. Nach ihnen haben sich die Empfehlungen für alle möglichen Krankheiten zu einer unendlichen Menge angehäuft und mit den Untersuchungen an Menschen und Thieren über die physiologische und therapeutische Wirkung des Bromkalium haben sich schon eine grosse Reihe von Forschern eingehend beschäftigt. Von allen diesen aber haben eigent-

1) Inauguraldissertation. Kiel 1875.

lich nur Puche, Huette, Saison (47) und Laborde (48) systematisch durchgeführte Beobachtungen aller nach einmaligen und nach öfteren grösseren Gaben an gesunden Menschen wahrgenommenen Erscheinungen angestellt, während Voisin (21) und Pletzer (32) ihre Versuche an Epileptikern vornahmen. Andere Forscher haben nur an Thieren experimentirt und Dosen bis zur Vergiftung gereicht, oder sie haben nur auf einzelne Erscheinungen geachtet. Die Meisten aber haben bloss die therapeutische Wirkung des Kalium bromatum ins Auge gefasst.

Nach diesen Versuchen kann man die *Wirkung des Salzes als eine örtliche und als eine allgemeine* bezeichnen. Wir wollen im Folgenden von den *subcutanen Injectionen*, die nach Binz (27), Alling (49), und Amory und Clarke (60) heftigen Schmerz und Entzündung der Haut hervorrufen, und von den Einspritzungen in die Urethra absehen, nach welchen Desorgues (1) ebenfalls heftigen Schmerz auftreten sah. Ebenfalls lassen wir die *Inhalationen* mittelst des Zerstäubungsapparates, bei denen Marcq (18) und Sales Girons (19) nach kurzer Zeit bedenkliche Zeichen einer Intoxication bemerkten, unbeachtet und berücksichtigen nur die innere Darreichung in Substanz oder in Lösung.

Erstere ist wegen der Leichtlöslichkeit des Salzes sehr schwierig und würde nur *im Munde* etwas heftigere örtliche Symptome hervorrufen, als eine Gabe in concentrirter wässeriger Lösung, während die Erscheinungen im *Magen* und *Darm* dieselben bleiben würden.

Die örtlichen Symptome zeigen sich zuerst als starksalziger Geschmack, heftiges Brennen im Munde und im Epigastrium und Gefühl von Druck ebenda, namentlich bei leerem oder wenig gefülltem Magen. Selbst Erbrechen und Diarrhöen sind beobachtet worden. Bei einer stark verdünnten, oder bei einer kleineren Dosis sind diese Erscheinungen abgeschwächt oder fast gar nicht vorhanden: es wird meistens nur ein Gefühl von Wärme in der Magengegend empfunden. Der Appetit bleibt in einzelnen Fällen ungestört, Graf und Vigouroux (15) haben sogar eine Steigerung desselben bei kleinen Dosen wahrgenommen. Grössere Gaben bewirken aber leicht Durchfall und Brechneigung oder Verstopfung, je nach der Individualität der Personen.

Gleich nach der Einnahme des Salzes pflegen Ructus aufzutreten und zugleich Speichelfluss, welcher später auch fortbesteht, während namentlich Laborde nach einer Dosis von 15 Grm. Bromkalium der Salivation anhaltende Trockenheit im Munde und Bedürfniss zu trinken folgen sah.

Als *Allgemeinwirkung* zeigt sich nach grösseren Dosen gewöhnlich zuerst Kopfschmerz und ein Gefühl von Schwere und Ermüdung der Muskeln. Nach Laborde tritt 1—2 Stunden nach dem Einnehmen Trübung des Sehvermögens, nach Huette sogar Myopie, selbst Doppelsehen und Amblyopie auf. Huette sah auch öfters Schwerhörigkeit sich einstellen.

Bald zeigt sich auch die reflectorische Reizbarkeit der Zungenwurzel, des Gaumensegels, Pharynx und der Epiglottis, in den meisten Fällen schon nach kleinen Gaben, abgeschwächt, oft gänzlich aufgehoben, während die Empfindung der Berührung bleibt. Auch die Sensibilität der Urethral- und Vaginalschleimhaut ist gewöhnlich vermindert; oft sind auch alle Schleimhäute, selbst die Cornea und Conjunctiva sclerae gegen Berührung unempfindlich, und nach sehr grossen Dosen auch die ganze äussere Haut, selbst gegen Kitzel (Puche, Laborde), Stechen, Brennen u. s. w. Von alledem sah Binz nichts.

Dass Erschlaffung der Sexualsphäre und eine Herabsetzung der Erregbarkeit derselben eintritt, darauf hat schon Huette aufmerksam gemacht. Dagegen haben Drysdale (20) und Luithlen (59) diesen Effect nicht bestätigen können. In sehr seltenen Fällen sah auch Voisin (52) geschlechtliche Erregung und nächtliche Pollutionen eintreten. — Bei Frauen soll die Menstruation bisweilen verringert sein (Martin-Damourette und Pelvet (29), Voisin, Bill (34), Sander (38), Gatumeau (40) u. A.). —

Nach sehr grossen Dosen des Salzes pflegen ausserdem Sprachstörungen, Abnahme des Gedächtnisses, Herabsetzung der geistigen Klarheit, Betäubung und ein ataxieähnlicher Zustand einzutreten und meistens auch unwiderstehliche Neigung zum Schlaf und wirklicher Schlaf. Eine Ermüdung und Abspannung tritt fast immer nach kleinen Dosen, namentlich bei nervöser Ueberreiztheit durch angestrengtes Arbeiten ein, so dass dem aufgeregten Zustande bald eine angenehme Ruhe folgt. Dagegen behaupten Erlenmeyer (26), Bill, Fronmüller (39) und Amburger (56) nie, oder fast nie, eine hypnotische Wirkung mit diesem Medicament erzielt zu haben.

Ferner tritt eine Erniedrigung der Temperatur, Verlangsamung der Herzaction und nach Pletzer, Clouston (46) und Schouten (55) auch eine Abnahme der Energie derselben ein, so dass der Blutdruck sinkt und der Puls leicht zu comprimiren ist; und zwar ist das Maximum dieser Erscheinungen ungefähr 2—6 Stunden nach der Einverleibung des Bromkalium erreicht. Reynolds (22) und Fronmüller wollen jedoch diesen Effect nicht erreicht haben,

während Schouten durch kleine Gaben eine Pulsbeschleunigung bewirkte.

Neben der öfters beobachteten Herabsetzung der Speichelsecretion soll auch Trockenheit des Schlundes gesehen sein, wobei Martin-Damourette und Pelvet die Pharynxschleimhaut blass fanden, nachdem gleich nach dem Einnehmen Röthung derselben eingetreten war, während Voisin häufig bleibende Hyperämie derselben mit ödematöser Schwellung der Uvula und der Wangenschleimhaut, mitunter auch der Rachenschleimhaut bemerkte. Auch fand er häufig durch Schwellung der Glottis bedingte Heiserkeit, Stimmlosigkeit und trockenen Husten. In seltenen Fällen hat Laborde auch Bronchialkatarrh folgen sehen mit Schnupfen und Thränenträufeln.

In der Nierengegend tritt öfters Schmerz auf. Die Harnsecretion ist in vielen Fällen vermehrt, in anderen verringert und wieder in anderen unverändert gefunden. Dabei ist nach Bill, der zu dem ersten Resultat gekommen, der Säuregrad des Urins vermehrt, ebenso die Phosphorsäure und Harnsäure, hauptsächlich aber der Chlorgehalt und die Mengen des Kalium, während die Quantität des Harnstoffs unverändert blieb. Rabuteau (44) fand keine wesentliche Veränderung des Urins beim Bromkaliumgebrauch.

Nach Laborde geschieht der Abfall aller Erscheinungen nur allmählich, und nach 15—18 Stunden sind sie meist alle verschwunden.

Bei längerem Gebrauch grösserer Dosen von Bromkalium treten häufig Zeichen von *chronischer Intoxication* auf, die theils die Haut, theils die nervöse Sphäre, theils die Respirationsschleimhaut und theils die ganze Ernährung betreffen. Voisin (77) unterscheidet zwei Arten von Vergiftungen: eine langsam auftretende und eine in wenig Stunden sich entwickelnde Form vom chronischen Bromismus.

Die Erstere kennzeichnet sich durch Anämie, Stupor, Abmagerung, wankenden Gang, Koma, Schwierigkeit zu sprechen und die Worte zu finden und durch Bronchialkatarrh bis zur Suffocation. In einigen Fällen treten noch schwierige Perception, Abnahme des Gedächtnisses und zuweilen eine scorbutähnliche Affection des Zahnfleisches, Ozaena, Muskelzittern und Diarrhöen hinzu. Bei Verschlimmerung stellt sich Koma ein mit Fieber und manchmal auch Bronchialkatarrh, der zum Tode führen kann, oder es halten die Somnolenz und der Stumpfsinn mehrere Tage an, oft mit Schlingbeschwerden, und die Heilung tritt rasch ein. In anderen Fällen zeigt sich dieser Bromismus in cerebrospinalen Erscheinungen, Delirien mit Hallucinationen, Störungen der Sprache und Ataxie der

Extremitäten und der Zunge. Diese Zustände verschwanden aber beim Aussetzen der Medication unter angemessener symptomatischer Behandlung.

Die zweite, sich rasch entwickelnde Form des Bromismus chronicus sah Voisin sich erst nach langem Gebrauch grosser Dosen Bromkalium entwickeln; es traten dabei wankender, schwieriger Gang ein, Somnolenz, Kopfschmerz, Diarrhoe, Stupor, grosser Durst, rothe, trockne und geschwollene Zunge, Schwierigkeit zu sprechen und zitternde Schrift.

Von diesen beiden Formen unterscheidet der verdiente Forscher noch eine Cachexia bromica, welcher unter Anämie, Gefässgeräuschen, Langsamkeit der Bewegungen und des Blickes, Schwäche und Abmagerung schliesslich, bei Fortsetzung der Medication durch Carbunkel, Erysipelas migrans, Pneumonie, choleriforme Enterocolitis unter typhoiden und adynamischen Erscheinungen die Kranken erlagen.

Bei Frauen, Kindern und Jünglingen sah Voisin ausserdem noch tussisähnliche Hustenparoxysmen mit beschwerlicher Inspiration und Erbrechen nach längerem Gebrauch von täglich 4--6 Grm. auftreten. Andererseits constatirte er, dass Kinder von 8-15 Jahren viel resistenter und toleranter gegen grössere Dosen Bromkalium waren, als Erwachsene.

Es ist noch eine Erscheinung zu erwähnen, welche schon nach Ingestion einer einmaligen grösseren Dosis Kaliumbromids auftreten kann, und welche Clarke und Amory in 60 pCt., Voisin (37) sogar in 75 pCt. aller mit diesem Salz behandelten Fälle gesehen haben: es sind nämlich *die verschiedenen Hautaffectionen*, die man mit dem Namen Bromexanthem zusammenfassen kann und welche Voisin von der Anhäufung des Bromkalium in den Hautdrüsen herleitet. Derselbe hat die verschiedenen Formen in ein System gebracht und führt als die häufigste den akneähnlichen Ausschlag an, der Akne simplex und indurata entsprechend, auf Brust, Schultern und Gesicht (Nase), welcher kurze Zeit nach dem Beginn einer Behandlung mit 3—4 Grm. auftritt und den Rabuteau und Laborde von einer Verunreinigung des Bromkalium mit Jodkalium herleiten wollen. Veiel (75) und Voisin fanden diese Akneeruption meistens bei Personen mit ziemlich dicker Haut, welche sich in Folge starker Fettabsonderung fettig anfühlte.

Die zweithäufigste Form erscheint als längliche oder rundliche Tumoren und Erhebungen an den Beinen (Waden) von rosenrother oder kirschrother Farbe, mit gelblichen Punkten besetzt, mit sehr

harter Basis, einem röthlichen, etwas ödematösen Hof und centralen und marginalen Erhebungen, welche von einer rahmartigen Flüssigkeit erfüllt sind. Später sinken diese ein und es tritt eine zu Krusten vertrocknende crêmeartige Masse hervor. Sie sind gegen Berührung empfindlich und bilden sich manchmal durch neue Nachschübe immer wieder, oder sie gehen in atonische stinkende Geschwüre über. Diese Form erklärt Husemann (76) für das eigentliche Bromexanthem und die mikroskopische Untersuchung von J. Neumann (62) ergab, dass diese Art von Eruption durch eine Entzündung der Hautdrüsen bewirkt werde mit Vermehrung ihrer Zellenelemente und consecutiver Zellenwucherung im Cutisgewebe, neben Vergrösserung der Hautpapillen. Die Haarbälge waren erweitert und stellen theils lange Schläuche, theils kuglige Bälge dar, in denen sich Eiter, Epithelzellen und Smegmamassen befanden.

Seltenere Formen sind unregelmässige oder regelmässige runde, leicht erhobene Stellen, dem Erythema nodosum ähnlich, und an den Extremitäten und am Rumpf vorkommend, die rasch auftreten, auch rasch wieder verschwinden. Ferner sind als Folge der Bromkaliumcur beobachtet oder doch aufgefasst worden: Furunkeln, Ekzem der Unterschenkel, Pityriasis der Kopfhaut und Broncefärbung einzelner Partien des Gesichts.

Alle diese Hautaffectionen verschwinden, wenn das Medicament ausgesetzt, oder die Dosis verringert wird, meistens bald wieder, oft treten sie aber auch zurück, wie Falret (53) und Stark (73) bemerkt haben, während mit dem Bromkalium fortgefahren wurde, jedoch ist bei einem Kranken Voisin's, der mit der zweiten Form des Bromexanthems behaftet war, dieses erst nach 6 Monaten bei Eintritt der warmen Jahreszeit, zurückgetreten. Veiel sah nie Rückbildung der Akne bei Bromkaliumgebrauch, sondern konnte, wie auch Voisin, ein Zu- und Abnehmen derselben proportional der Steigerung oder Verminderung der Dosis wahrnehmen.

Das Bromkalium in Lösung wird sehr *rasch resorbirt* und zwar vom Magen rascher als vom Rectum (Clarke und Amory) jedoch auch von den anderen Schleimhäuten und dem Unterhautzellgewebe, während die unverletzte Haut für die Salzsolution nicht permeabel ist.

Ueber die *Art und Weise der Resorption* herrschen sehr verschiedene Ansichten. Während nämlich, wie es ähnlich vom Jodkalium constatirt wurde, nach Glover (7) das Bromkalium sich im Magen in Bromwasserstoff umwandelt, welches mit Eiweiss eine flüssige Verbindung eingeht, das Kalium also mit dem Chlor der Magensäure zu Chlorkalium zusammentreten würde, wie auch Andere

annehmen, so glaubt Gräfe (8), dass das Salz zum grössten Theil unzersetzt in den Organismus übergeht und, wie Scharlau (6) will, dort einen „katalytischen Effect hervorruft", welche Eigenschaft er auch dem Jodkalium zuschreibt. Binz (67) hält eine vorübergehende Zerlegung des Bromkalium im menschlichen Körper für wenig wahrscheinlich, da er, wenn eine Bromkaliumlösung einem kräftigen Kohlensäurestrom ausgesetzt und derselben protoplasmahaltiges Wasser hinzugefügt wird, kein freies Brom erhielt, gibt aber die Möglichkeit zu. Bill dagegen behauptet, dass dasselbe im Contact mit Chlornatrium im menschlichen und thierischen Organismus Chlorkalium, das im Urin vermehrt erscheint, und Bromnatrium bildet, welches erst einige Zeit zurückgehalten und viel langsamer durch die Excretionsorgane eliminirt wird.

Voisin vermuthet, dass das Bromkalium durch die Nieren, Speichel- und Milchdrüsen, Lungen, die Schleimhaut der Nase und der Luftwege und die Conjunctiva, nach der vermehrten Absonderung derselben zu schliessen, ausgeschieden werde, ebenso weist nach ihm die eintretende Hautaffection auf die Elimination durch die Cutis hin. Dagegen suchten Rabuteau (33) und Sonnerat das Brom auf chemischem Wege in den Se- und Excreten aufzufinden und kamen zu dem Resultat, dass es vorwiegend durch den Urin ausgeschieden werde, demnächst durch den Speichel, während die Haut (Schweissdrüsen) nur eine untergeordnete Rolle spielen. Dass durch die Lungen ebenfalls Brom eliminirt werde, glauben Voisin und Saison durch den häufig auftretenden penetranten Geruch des Athems der mit dessen Salzen Behandelten bewiesen, welchen Ersterer direct als Bromgeruch bezeichnet. Dagegen hat Otto (72) einen mit diesem Fötor behafteten Kranken durch ein Glasrohr in Höllensteinlösung exspiriren lassen, ohne eine Trübung der Solution durch Bromsilber zu erhalten. Veiel konnte im Eiter der Pusteln kein Brom nachweisen.

Die Ausscheidung des Broms erfolgt sehr rasch, denn schon 5 bis 10 Minuten nach der Ingestion auch von nur einem Gramm lassen sich im Harn und Speichel Spuren nachweisen. Während Clarke und Amory nach mehreren Tagen keine Reaction auf Brom im Urin mehr erhielten, und Schouten nach 4—6 Tagen Alles ausgeschieden fand, hat Rabuteau (35) noch länger als einen Monat nach dem Aufhören der Medication dieses gefunden, behauptet freilich auch bei Personen, die nie Bromsalze gebraucht hatten, dennoch sehr geringe Spuren des Halogens im Urin entdeckt zu haben, was er als eine normale Ausscheidung erklären zu müssen

glaubte, Clarke und Amory wiesen nach, dass in den ersten 24 bis 36 Stunden die grösste Menge eliminirt sei, wogegen Sonnerat nur $^1/_6$ — $^1/_4$ des eingeführten Broms nach Verlauf eines Tages im Urin wiederfand. Selbst in den Fäces haben Rabuteau und Sonnerat geringe Spuren entdeckt.

Nach längerem Gebrauch wurde von Letzterem jedoch nur etwas mehr als die Hälfte, bis $^3/_4$ und $^4/_5$ der täglich eingeführten Menge des Salzes in dem 24stündlichen Harnquantum nachgewiesen, einmal freilich mehr als die tägliche Dosis. Da die Kinder nicht mehr und nicht rascher als Erwachsene die eingeführten Quantitäten Bromsalze durch die Nieren ausscheiden und dennoch eine viel geringere Disposition zum Bromismus zeigen, als diese, so nimmt Voisin an, dass die Kinder mehr durch die Haut eliminiren, als die Erwachsenen, weil bei bettlägerigen Kindern, wo also die Hautperspiration zum Theil verhindert ist, die Intoxicationserscheinungen rascher hervortreten.

Zum *Nachweis des Broms* hat Rabuteau sich der schwefligen Säure und der schwefelsauren Indigolösung bedient und will selbst $^1/_{500000}$ des Broms im Urin damit erkennen können. Caigniet (45) gibt eine Methode an, die genauere und sicherere Resultate zu liefern scheint: der fragliche Urin wird verdampft und so lange verkohlt, bis alle organischen Substanzen entfernt sind. Dann wird der in heissem Wasser aufgelöste und filtrirte farblose Rückstand mit einigen Tropfen Chlorwasser versetzt und mit Aether oder mit Schwefelkohlenstoff geschüttelt. Das durch Chlor in Freiheit gesetzte Brom färbt den Aether und Schwefelkohlenstoff tiefgelb.

Quantitativ bestimmt Caigniet das Brom auf folgende Weise: Der wässrige, mit Citronensäure angesäuerte Auszug der Harnasche wird mit einer Lösung von unterchlorigsaurem Natron titrirt und das frei gewordene Brom mit Schwefelkohlenstoff aufgenommen. So ist leicht der Punkt zu finden, wo ein weiterer Tropfen der unterchlorigsauren Natronlösung keine Färbung des Schwefelkohlenstoffs mehr bewirkt, wodurch das Ende des Versuchs angezeigt ist.

Ueber *die Theorie der Wirkung des Bromkalium* sind die Untersucher sehr verschiedener Meinung. Abgesehen von den Vermuthungen, welche frühere Forscher über den Einfluss des Salzes ausgesprochen haben, sind Eulenburg und Guttmann (23) die Ersten, welche mit einer genaueren Prüfung dieser Frage öffentlich hervortraten.

Wenn sie Kaninchen tödtliche Mengen einer Bromkaliumlösung unter die Haut spritzten, so wurde zuerst der Herzstoss sehr rasch

schwächer und unregelmässig, und die Zahl der Contractionen geringer. Durch die geringere Füllung der Arterien sank die Temperatur um 1° C. und mehr. Die zunehmende Herzschwäche ruft dann Dyspnoe, zuletzt Orthopnoe hervor mit Exophthalmos und der Tod tritt unter klonischen Convulsionen ein. Die Sectionen ergaben starke Dilatation des Herzens und Blutüberfüllung der grossen parenchymatösen Organe. Dieselben Erscheinungen treten auch, und eben so rasch, bei künstlicher Respiration ein und eben so auch nach Einführung des Salzes in den Magen, wobei nur noch Corrosion und diffuse hämorrhagische Infiltration der Magenschleimhaut sich hinzugesellten. Der Tod erfolgte also nicht durch Störung der Respiration, sondern durch die der Herzaction. Da nach der Pulsverlangsamung kein Schnellerwerden desselben eintrat und das stillstehende Herz sich nicht auf mechanische und elektrische Reize wieder contrahirte, so schlossen Eulenburg und Guttmann daraus, dass der Tod nicht das Resultat einer heftigen Reizung des Vagus sei, sondern durch Lähmung des Herzmuskels, resp. der excitomotorischen Herzganglien zu Stande komme.

Nach kleineren Dosen beobachteten sie nur vorübergehende Verminderung der Pulsfrequenz und Schwächung der Herzaction, mitunter Muskelzuckungen, aber zunehmende Muskelschwäche und gestörte Action derselben oder Parese des Hinterkörpers. Muskeln und Nervenstämme reagirten nach dem Tode auf elektrische Reize ganz normal. Die Sensibilität war nicht in allen Fällen herabgesetzt, die Diurese war stets, oft auch die Peristaltik des Darms vermehrt.

Bei Fröschen traten nach subcutaner Injection von 1—2 Grm. Bromkalium in concentrirter Lösung zuerst fibrilläre Zuckungen auf, dann schwache aber frequente Athmung und zuletzt erfolgte unter gänzlichem Verlust der Empfindung, Sistirung der Athembewegungen und diastolischem Herzstillstande der Tod. Injection von sehr geringer Menge der Bromkaliumlösung direct ins Herz, hatte sofortigen Stillstand desselben zur Folge, ebenso wie die Benetzung der Herzoberfläche mit jener Solution, während die übrigen Functionen ungestört blieben.

Weitere Versuche an Fröschen ergaben, dass die Fähigkeit zu spontanen Bewegungen und die Sensibilität bereits gänzlich erloschen waren, zu einer Zeit, wo dennoch das Vermögen auf Reize bestimmter Art reflectorisch zu reagiren noch fortbestand, welches durch Zerstörung der Medulla oblongata sofort verschwand. Dabei reagirten noch die peripheren Nerven und die Muskeln auf Reize. Wurden vor der Vergiftung Theile des Körpers von der Blutcirculation aus-

geschlossen, so traten dennoch auch in diesen die Störungen der Motilität zu gleicher Zeit mit der Paralyse der andern Muskeln ein.

Auf Grund dieser Thatsachen nahmen Eulenburg und Guttmann an, „dass das Bromkalium ein vorzugsweise auf das Centralnervensystem wirkendes Gift sei, dass dasselbe abnorme Widerstände sowohl in den centripetal als auch in den centrifugal leitenden Fasern des Cerebrospinalsystems einschaltet und dadurch sowohl die Fortpflanzung motorischer Willensimpulse zu den quergestreiften Muskelgebieten als auch die bewusste Perception sensibler Erregung und die dadurch ausgelösten Reactionen, als auch endlich das Zustandekommen von Reflexbewegungen successive aufhebt. Wahrscheinlich schreiten diese Widerstände centrifugal fort und setzen später und secundär die Erregbarkeit der peripheren Nerven und Muskeln herab," wie sie dies noch durch Parallelversuche mit vergifteten und nicht vergifteten decapitirten Fröschen nachwiesen.

Martin-Damourette und Pelvet haben fast entgegengesetzte Resultate erhalten, denn sie fanden ausser Verengerung der Gefässe, Pulsverlangsamung und Herabsetzung der Circulation in den Capillaren, dass nach grossen Dosen die Motilität früher als die Sensibilität erlischt und letztere wieder früher als die Reizbarkeit der Nervenstämme und zuletzt erst die der Medulla spinalis. Am längsten erhält sich die Reizbarkeit der Muskeln. Es schreitet also nach dem Ergebniss ihrer Experimente, im Gegensatz zu denen der Eulenburg-Guttmann'schen Versuche, die Lähmung nach dem Centrum hin fort. Das Herz schlug aber bei den meisten Versuchen durchschnittlich noch mehrere Stunden nach dem Absterben aller anderen Theile fort.

Bei Warmblütern fanden Martin-Damourette und Pelvet dauerndes Aufgehobensein der Empfindung und der Bewegung in dem Gliede, in welches die Injection gemacht war, Herabsetzung der Temperatur, Vermehrung des Harns und kurz vor dem Tode und nach ihnen als Ursache desselben, Sistirung der Athembewegungen, während das Herz noch fortschlug. Unmittelbare Application des Bromkalium auf Herz, Muskeln und Nervensystem nahmen ihnen sofort ihre Reizbarkeit. In einigen Fällen anstatt Anämie auftretende Hyperämie leiten die Verfasser von sehr rascher Lähmung der Gefässmuskeln durch grosse Dosen ab, während kleinere Contraction bedingen. Nach ihnen ist die Wirkung auf die Capillaren primär

und daher auch der Eintritt des Schlafes zu erklären, und das Salz ist ausserdem als ein Gift für Muskeln und Nerven anzusehen.

Laborde (25) gesteht dem Kalium bromatum nur eine Wirkung auf das Rückenmark zu, dessen reflexvermittelnde Organe es lähmt, dagegen werden nach Hitzig (24) nur die motorischen Theile desselben afficirt, während Binz den Tod durch Lähmung der Medulla oblongata eintreten lässt.

Voisin hat trotz seiner zahlreichen Beobachtungen und seiner vielen und theilweise umfangreichen Schriften über Bromkalium sehr wenig über die Theorie der Wirkung berichtet, nur in einer Abhandlung (28) spricht er sich über den Einfluss des Salzes auf die excitomotorischen Centren des verlängerten Marks und des oberen Theiles des Rückenmarks aus. Da die Berührung des hinteren Theiles der Zunge, der Rachen- und Gaumengebilde und der Epiglottis kein Erbrechen hervorrufe, so müsse die Leitung der Nervi glosso-pharyngei, linguales und vagi zu den Nervencentren der Bauchmuskeln und des Diaphragmas unterbrochen sein, es müssen also namentlich die hinteren und seitlichen Partien der Medulla oblongata und des oberen Theiles der Medulla spinalis gelähmt sein.

Die Untersuchungen von Saib-Mehmed (41), Zäpfel (42) und Saison brachten nichts wesentlich Neues, sie leiteten alle Symptome von der Gefässcontraction und der sich daraus folgernden Ischämie ab. Purser (43) dagegen schreibt dieselben der directen Contactwirkung auf die graue Substanz von Hirn und Medulla spinalis und auf das Herz und die Muskeln zu.

Nach Bill (34) wirkt das Bromkalium nur insofern schlafmachend, als es die überreizten Nerven beruhigt und sich grosse Mengen Kohlensäure im Blute anhäufen, ähnlich wie bei eingeschlossener Luft und nach reichlicher Mahlzeit.

Lewitzky (31), der schon vor Eulenburg und Guttmann Versuche mit Bromkalium angestellt hatte, sie aber erst 1868 veröffentlichte, stimmt im Ganzen mit ihnen überein. Ihm fiel vor allen Dingen die Unterdrückung der Reflexerregbarkeit auf, welche er nach seinen an Fröschen gemachten Experimenten weder von einer Affection der reflexhemmenden Setchenow'schen Centren, noch von der der peripheren Nerven, sondern vom Ergriffensein des reflectorischen Apparates der Medulla spinalis, der grauen Substanz derselben, abhängig fand, da bei den Kaltblütern, die mit Bromkalium vergiftet waren, Strychnin nicht im Stande war, starke Anfälle von Tetanus hervorzurufen. Da ihm aber die centrifugalen Nervenfasern wenig oder gar nicht afficirt erschienen, so nimmt er

an, dass die Lähmung hauptsächlich sich auf die Verbindung zwischen den motorischen und sensiblen Zellen des Rückenmarks beschränke. Ferner fand er Verengerung der Gefässe, besonders deutlich an denen der Pia mater und der Retina des Kaninchens. Auch sah er nach verhältnissmässig geringen Dosen Bromkalium und Bromnatrium beim Menschen hypnotischen Effect.

Schouten fand nach Einspritzung grösserer Dosen Bromkalium Verlangsamung der Herzbewegung, nach kleineren, nicht tödtlichen, dagegen Beschleunigung derselben und Sinken des Blutdruckes. Ersteren Effect glaubt er vom Eintritt des Todes überhaupt abhängig. Er stellt die neue Theorie auf, dass durch Bromkalium eine Ernährungsstörung im Organismus mit Herabsetzung des Stoffwechsels im Muskel- und Nervensystem herbeigeführt werde, wodurch denn auch die geringere Leistung des Vagus und der vasomotorischen Nerven sich erklären lasse.

Nicol und Mossop (58), welche sich des Augenspiegels zur Diagnose der Blutfülle des Gehirns bedienten, fanden im Gegensatz zu fast allen Forschern nach Darreichung von Bromkalium die Retinagefässe erweitert.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen mögen genügen, um zu constatiren, zu welchen verschiedenen, ja oft sich widersprechenden Resultaten die Forscher gekommen sind. Angeregt durch einen Vortrag des Herrn Prof. Edlefsen beschloss ich deshalb, auch selbst *einige Versuche an Menschen*, bei völligem Wohlbefinden derselben, *und an Thieren* zu machen. Letztere habe ich auf die allernothwendigsten beschränkt, da es mir nicht erforderlich schien, Experimente, mit deren Resultaten die meisten Forscher übereinstimmen, noch wieder nachzuprüfen. Diese Thierversuche habe ich im hiesigen physiologischen Institut unter Leitung des Herrn Prof. Hensen gemacht. Bevor ich das Bromkalium anwandte, prüfte ich es auf *seine Reinheit;* ich fand dasselbe fast völlig den Anforderungen der Pharmacopoea Germanica entsprechend, d. h. absolut frei von Bromsäure und Jod; jedoch liess das unter Wasser aufgefangene rothbraune Destillat aus Kalium bromatum, Kaliumbichromat und concentrirter Schwefelsäure, welches sich auf Zusatz von Liquor ammonii caust. zwar entfärbte, eine sehr schwache gelbliche Färbung zurück: es waren also sehr geringe Spuren von Chlor vorhanden, eine Beimischung, die man wohl an keinem, noch so sorgsam bereiteten Bromkalium vermissen wird. Es ist demnach das Präparat

als ein sehr gutes zu bezeichnen und von vorneherein anzunehmen, dass das Minimum von Chlor keinen störenden Einfluss auf die Wirkung des Salzes haben konnte.

Ich lasse meine *Versuche*, die ich an zwei meiner Freunde (Versuch I. und II.), welche mit freundlicher Bereitwilligkeit sich entschlossen, als Objecte zu dienen, und denen ich hiermit meinen Dank ausspreche, — und an mir selbst (Versuch III. und IV.), vornahm, hier folgen. Ausserdem wurde mir durch die Güte des Geh. Rathes Herrn Prof. Bartels erlaubt, an vier auf der hiesigen medicinischen Klinik an Lues, resp. Ulcus molle Behandelten zu operiren (Versuch V.—VIII.).

Die Temperatur und die Pulsfrequenz wurden mit demselben Thermometer und derselben Uhr bestimmt, und zwar erstere durch Messen in der Achselhöhle und letztere durch Zählen der Schläge während einer halben Minute und Verdoppelung der gefundenen Zahl. Die Reflexerregbarkeit des Gaumens wurde durch Berührung mit der Fahne einer Taubenfeder controlirt. Die jedesmalige Dosis gab ich in einem halben bis ganzen Glase Wasser gelöst.

Versuch I.

Gabe 10 Grm. G. P., Stud. med., 20 Jahr alt. Mittagessen 1 1/2 Uhr.

4 h 30 m Temperatur 37,2. Puls 86. 5 Grm. KBr. werden genommen.

4 h 45 m Noch 5 Grm. KBr. genommen. Salziger Nachgeschmack. Druck in der Regio epigastrica und Gefühl von Wärme. Ructus.

5 h — m Puls 84. Gefühl von Schwere im Kopf und in den Augenlidern. Die Augen erscheinen glasig verschleiert.

5 h 15 m Puls 80. Gefühl von Muskelermüdung und Schwäche. Müdigkeit. Gähnen.

5 h 30 m Temperatur 37,0. Puls 72. Denkvermögen verlangsamt. Reflexerregbarkeit des Gaumens noch vorhanden.

6 h — m Puls 66. Benommenheit des Kopfes. Berührung des Gaumensegels ruft keine Reflexe hervor.

6 h 30 m Puls 70. Gefühl von Abspannung. — Eine Abnahme des Sehvermögens wurde nicht bemerkt.

Es wird ein Spaziergang gemacht und Bier getrunken; während des wird stets über Müdigkeit und Benommenheit des Kopfes geklagt, ebenso ist Neigung zu Diarrhoe und Harndrang vorhanden. Abends mehrere diarrhoische Stühle. Nachts fester, ruhiger Schlaf.

Versuch II.

Gabe 10 Grm. G. E., Cand. med., 21 1/2 Jahr alt. Mittagessen 2 Uhr.

3 h 15 m Temp. 37,0. Puls 80. 5 Grm. KBr. werden genommen. Salziger Nachgeschmack.

3 h 25 m Gefühl von Wärme im Magen. Wieder 5 Grm. genommen. Ructus.
3 h 30 m Puls 80. Speichelfluss.
3 h 45 m Puls 84. Häufige Ructus. Salivation nicht mehr vorhanden. Druckgefühl im Kopfe.
4 h — m Temp. 37,0. Puls 80. Gefühl von Schwindel und Abspannung. Berührung des Gaumensegels und der hinteren Pharynxwand ohne Reaction.
4 h 15 m Trockenheit im Munde.
4 h 30 m Puls 70. Völlige Anästhesie des Gaumens und Pharynx.
5 h — m Temp. 36,8. Puls 68, weich. Weicher Stuhlgang und reichlich Urin gelassen. Kollern im Leibe.
5 h 30 m Puls 64. Gefühl von Abspannung. Oefteres Ausspucken eines zähen Schleimes.
6 h — m Puls 68. Berührung des Gaumens bringt geringe Würgbewegung hervor. Muskelschwäche. Benommenheit des Kopfes.
6 h 30 m Puls 72, weich und klein. — Eine Zunahme der bestehenden Myopie geringen Grades wurde geleugnet.

Während eines Spazierganges, nach welchem Bier getrunken wurde, währt die Ermüdung fort, auch ist das Gedächtniss geschwächt. Drang zum Uriniren und zum Stuhlgang vorhanden. Abends mehrere dünnflüssige Ausleerungen. — Nach einem festen Schlaf werden am anderen Morgen beim Erwachen Schlingbeschwerden verspürt. Gaumen- und Pharynxschleimhaut stark geröthet und etwas aufgewulstet, namentlich ist die Uvula verdickt.

Versuch III.

Gabe 10 Grm. 25 Jahr alt. Bei Emmetropie, aber geringem Astigmatismus S = $^{20}/_{15}$—$^{20}/_{12}$. — Nach einem festen Schlaf von 7 Stunden, einem leichten Frühstück und Spaziergang von $^{3}/_{4}$ Stunden nehme ich
8 h 50 m bei Temp. 36,8, Puls 80. 5 Grm. KBr. Schwach salziger Nachgeschmack, Ructus.
8 h 55 m Noch 5 Grm. KBr.
9 h — m Gefühl von Völle, Druck und Wärme im Epigastrium. Benommenheit des Kopfes. Salivation.
9 h 15 m Puls 72. Zu der Benommenheit des Kopfes ist noch Gefühl von Schwere und Druck hinzugetreten. Gedankenschärfe herabgesetzt.
9 h 30 m Puls 68. Leichte Nausea. Flüssiger Stuhlgang und reichlich Harn gelassen.
9 h 45 m Puls 64. Gaumen reactionslos.
10 h — m Temp. 36,6. Puls 64. Schwere der Augenlider. Kopf ist heiss. Allgemeine Abgeschlagenheit. Trägheit der Bewegungen.
10 h 30 m Puls 58, klein und unregelmässig. Müdigkeit. Dem Einschlafen kann nur durch Bewegung entgangen werden.
11 h — m Temp. 36,5. Puls 60, unregelmässig.
11 h 30 m Puls 60, zeitweise retardirt. Berührung des Gaumens ohne Reaction. Kopf ist noch etwas benommen.

12 h 15 m Puls 64. In der Augenklinik wird meine Sehschärfe geprüft und unverändert gefunden, ebenso zeigen sich die Retinagefässe durchaus nicht erweitert, eher noch etwas verengt.
1 h 15 m Temp. 36,6. Puls 64, fast regelmässig.
2 h 15 m Puls 66. Berührung des Gaumens nur wenig empfindlich, sonst alle Symptome bis auf Mattigkeit, Stupor und Unbequemlichkeit im Leibe verschwunden. Mittagessen.
2 h 45 m Puls 80.

Ein gewisser Grad von Müdigkeit und Erschlaffung hält den ganzen Tag an, sonst völliges Wohlbefinden.

5 Tage später zeigt sich ein Exanthem in vollster Blüthe: auf den Schultern und im unteren Theil des Gesichtes finden sich ziemlich viele, an den Extremitäten, der Stirn und Brust einzelne linsengrosse, rothe, wegdrückbare Flecke, deren Mitte eine eitergefüllte Blase trägt, welche einen Haarbalg umgibt. Auf der linken Clavikel stehen zwei, auf den Schultern und dem Rücken mehrere, reichlich erbsengrosse, erhabene, harte, rothe Knoten, welche auf Compression weder einsinken, noch sich entfärben.

Versuch IV.

Gabe 15 Grm. Nach 7½stündlichem ruhigem Schlaf und einem leichten Frühstück wird ½ Stunde spaziert.

8 h 25 m Temp. 36,8. Puls 80. 8 Grm. KBr. werden genommen.
8 h 30 m Noch 7 Grm. genommen. Salzigfader Nachgeschmack. Ructus.
8 h 45 m Puls 76. Salivation. Druck und Wärmegefühl im Magen.
9 h — m Puls 72. Kopfschmerz.
9 h 15 m Puls 68. Flüssige Ausleerung. Leichte Nausea. Salivation hält noch an, ebenso das Druckgefühl in der Regio epigastrica.
9 h 30 m Temp. 36,6. Puls 64, klein. Keine Reflexnausea bei Berührung des Gaumens. Druckschmerz und Benommenheit des Kopfes. Allgemeine Abgeschlagenheit und Ermüdung, auch das Denkvermögen ist verringert und die Sprache verlangsamt.
10 h — m Puls 60, unregelmässig und klein.
10 h 30 m Temp. 36,4. Puls 56, klein und aussetzend.
11 h — m Puls 52, klein und aussetzend. Eine vorgenommene geistige Arbeit musste wegen Unvermögens, die Gedanken zu präcisiren und aneinanderzureihen, aufgegeben werden.
11 h 30 m Temp. 36,2. Puls 50.
12 h — m Puls 52. Rachen völlig anästhetisch.
12 h 30 m Temp. 36,4. Puls 56. Ziemlich reichlicher, hellfarbiger Urin wird gelassen.
1 h — m In der Augenklinik wird meine Sehschärfe objectiv bestimmt und unverändert gefunden. Ebenso erscheinen die Retinagefässe ophthalmoskopisch durchaus nicht abnorm weit, die Venen eher etwas verengt, an Dicke den Arterien ungefähr gleichkommend. Die Färbung der Papilla nervi optici ist normal.

2 h — m Temp. 36,6. Puls 66, klein und unregelmässig. Es besteht noch etwas Kopfschmerz, sowie Sprachverlangsamung, Schwerfälligkeit in der Combination der Gedanken und Gefühl von Ermattung. Gaumen reagirt schon etwas auf Berührung.
2 h 45 m Es wird ein Seebad genommen, dann zu Mittag gespeist und dabei ein Schoppen Bier getrunken.
3 h 45 m Eine Tasse Kaffee wird getrunken. Temp. 37,0. Puls 80, regelmässig.

Von 5 Uhr an schlief ich, von Müdigkeit übermannt, etwa eine Stunde. Nachts fester Schlaf, am anderen Morgen völliges Wohlbefinden.

7 Tage später zeigen sich ausser einzelnen Aknepusteln mit erbsengrossem nicht erhabenem Kopfe, an Stirn, Wangen, Kinn und Rücken ziemlich viel rothe, harte Knötchen (denen in Versuch III. ähnlich), von denen einige später in der Mitte abscedirten.

Versuch V.

Gabe 10 Grm. J. Z., 24 Jahr alt, wird an Lues auf der hiesigen Klinik behandelt. Mittagessen $12^{1}/_{4}$ Uhr.
3 h 15 m Temp. 37,2. Puls 72. Die ganze Lösung wird getrunken.
4 h — m Temp. 37,0. Puls 66. Gefühl von Druck und Wärme im Magen. Kopfschmerz. Gefühl von Lähmung in den Waden. Schwarzsehen.
4 h 30 m Puls 64. Müdigkeit.
5 h — m Temp. 36,8. Puls 60. Keine Nausea bei Berührung des Gaumens, aber Empfindung erhalten.
5 h 30 m Puls 66. Müdigkeit besteht fort.
6 h — m Temp. 36,8. Puls 66.

Versuch VI.

Gabe 10 Grm. H. H., 22 Jahr alt, wird an Syphilis behandelt. Mittagessen $12^{1}/_{4}$ Uhr. Kaffee 2 Uhr 50 Min.
2 h 55 m Temp. 37,4. Puls 76. Ganze Portion genommen. Wärmegefühl im Epigastrium.
3 h 30 m Puls 74.
4 h — m Temp. 37,0. Puls 70. Druck im Kopfe.
4 h 30 m Puls 68. Etwas Abspannung.
5 h — m Temp. 36,8. Puls 64, klein. Gaumen reactionslos.
5 h 30 m Puls 68.
6 h — m Temp. 37,0. Puls 70.

Versuch VII.

Gabe 10 Grm. M. F., 27 Jahr alt, an Lues behandelt. Mittagessen $12^{1}/_{4}$ Uhr. Kaffee 2 Uhr 45 Min.
2 h 45 m Temp. 37,0. Puls 74. Die Lösung wird auf einmal genommen. Wärmegefühl in der Magengrube.
3 h 30 m Puls 70.
4 h — m Temp. 36,8. Puls 66. Druckgefühl im Kopfe.

4 h 30 m Puls 64. Geringer Grad von Ermüdung.
5 h — m Temp. 36,6. Puls 60, unregelmässig und klein. Keine Nausea bei Berührung des Gaumensegels.
5 h 30 m Puls 64.
6 h — m Temp. 37,0. Puls 68.

Versuch VIII.

Gabe 10 Grm. O. S., 21 Jahr alt, wird an Lues und Ulcus molle behandelt. Mittagessen $12^{1}/_{4}$ Uhr. Kaffee 2 Uhr 45 Min.
2 h 55 m Temp. 37,2. Puls 84. Die ganze Portion wird genommen. Gefühl von Wärme im Epigastrium.
3 h 30 m Puls 70.
4 h — m Temp. 36,9. Puls 68.
4 h 30 m Puls 62. Es wird kein besonderer Grad von Ermüdung gespürt.
5 h — m Temp. 36,8. Puls 62. Anästhesie des Gaumens.
5 h 30 m Puls 66.
6 h — m Temp. 37,0. Puls 68.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass, wird das Salz in den leeren oder fast leeren Magen gebracht, wie bei Versuch I. III. IV. und V., die Wirkung energischer und vielleicht auch etwas rascher eintritt, als wenn der Magen sich in völliger Verdauung befindet oder mit Flüssigkeit (Kaffee) angefüllt ist, dass die örtlichen Symptome aber auch stärker hervortreten und das Allgemeinbefinden beeinträchtigen. Deshalb glaube ich, dass Clarke und Amory's Empfehlung, Bromkalium nur in den fast leeren Magen zu bringen, nicht rathsam ist, wenn nicht gerade — was gewiss selten sich ereignen wird — dasselbe bei acuten Krankheitsfällen angewandt werden soll. Ebenfalls ist mir aufgefallen, dass Excitantien wie Bier und Kaffee (vergl. auch die späteren Versuche S. 36 und folgende), oder auch nur Einführung von Nahrung, selbst stärkere Bewegung, wie sie das Baden mit sich bringt, oder das Baden selbst, schon im Stande sind, besonders die Wirkung auf den Puls und die Temperatur, weniger die Ermüdung ganz oder fast ganz zu beseitigen, welche Beobachtung vielleicht bei acuter Bromkaliumvergiftung verwerthet werden könnte.

Die jedesmalige Dosis wurde immer in einer solchen Menge Wassers genommen, dass *die örtlichen Symptome* in den ersten Wegen des Verdauungstracts nur sehr abgeschwächt, oder auch gar nicht zur Erscheinung kamen, trotzdem blieb in fast allen Fällen der salzige Nachgeschmack, wie er nach Einführung von salinischen Medicamenten zu folgen pflegt. Auch die Salivation ist auf die Irritation der Mundschleimhaut zurückzuführen und als reflectorische Hypersecretion der Speicheldrüsen zu betrachten.

Das Wärmegefühl im Magen, mitunter auch Druck und Völle, sind jedenfalls Erscheinungen einer örtlichen Reizung und der daraus resultirenden Hyperämie des Darmtracts. In den vier letzten Experimenten war ein Einfluss auf den Darmkanal nicht zu bemerken, in den beiden ersten dagegen wurde durch das Bromkalium entschieden Diarrhoe hervorgerufen. Jedenfalls bestätigt dies die Warnung Clarke und Amory's das Salz nicht bei bestehenden Darmaffectionen anzuwenden, andererseits ist die Annahme Husemann's (13), dass durch Bromkalium Gastroenteritis hervorgerufen werden könne, unberechtigt. Die bei mir eingetretenen Durchfälle können nicht mit völliger Bestimmtheit auf Rechnung des Kaliumbromürs gesetzt werden.

Der in allen Versuchen auftretende *Stirnkopfschmerz* wurde stets als ein dumpfes, drückendes Gefühl beschrieben, als ob etwas den Schädelinhalt comprimire, welches die Sinne gefangen nehme und die Klarheit der Gedanken beschränke. Derselbe verschwand aber bald, aber die geistige Benommenheit blieb ziemlich lange, meistens den ganzen Tag bestehen.

Das *Fehlen der reflectorischen Reizbarkeit der Zungenwurzel, der Gaumen- und Rachengebilde und der hinteren Pharynxwand* war in allen Fällen vollständig ausgesprochen, und zwar habe ich dieses Factum nur und erst dann verzeichnet, wenn auch die Berührung der empfindlichsten Theile dieser Gegend, der hinteren Pharynxwand und der hinteren Partien des Gaumensegels nicht die leisesten Würgbewegungen hervorrief. Bei Versuch I. liess der Erfolg lange auf sich warten, trat aber dann auch desto eclatanter ein; und bei Versuch IV. schien es mir, als ob auch die Sensibilität bedeutend verringert sei, konnte ja doch auch Puche nach 15—20 Grm. durch Stechen und Brennen der äusseren Haut keine Schmerzäusserung hervorrufen. Jedenfalls ist die Empfehlung Gasselin's (30), sich des Bromkalium zur Anästhesirung des Gaumens, behufs vorzunehmender Staphyloraphie zu bedienen, nicht zu missachten, wie auch Czermak das Salz vor seinen laryngoskopischen Untersuchungen in internen Gaben anwandte. Die Behauptung von Binz, dass die durch Bepinselung des Gaumens mit Bromkalium herbeigeführte Gefühllosigkeit lediglich auf die Bepinselung selbst zu schieben sei, entbehrt jeglicher Stütze und Wahrscheinlichkeit. Voisin benutzt die Reflexlosigkeit als ein wichtiges Kriterium für die Dosirung, da die Kranken verschieden grosse Mengen Bromkalium zu dieser Wirkung nöthig haben, jedoch darf nach ihm der Arzt es nicht so weit kommen lassen, dass auch die Sensibilität gestört wird, damit dem Bromismus vorgebeugt, oder

doch dieser möglichst lange hinausgeschoben werde. Er schreibt auch die geringen Heilerfolge seiner Collegen den zu kleinen Dosen derselben zu.

Die *Hirnsymptome:* Abnahme des Gedächtnisses und der geistigen Klarheit und Sprachverlangsamung bestätigten Alle, welche fähig waren über ihren psychischen Zustand genau Rechenschaft zu geben, sie traten namentlich bei Versuch I. und besonders IV. sehr deutlich hervor, während sie bei II. und III. wohl vorhanden, doch nicht so prägnant sich zeigten. Es war ein dumpfes Gefühl im Kopfe, was uns hinderte die Gedanken ordentlich zu sammeln, über die angeregten Themata tiefere Reflexionen zu machen, und für das, was man zu sagen oder zu antworten beabsichtigte, schnell die geeigneten Worte zu finden, anstatt deren auch oft ähnlich klingende gebraucht, oder deren Silben verdreht oder verwechselt wurden. Dabei fiel es häufig schwer, die Zunge in die zum Aussprechen der Silbe nöthige Form zu legen, so dass also die einzelnen Worte langsam und schleppend gesprochen wurden. Mit einem Worte, es war nicht allein das Sensorium umnebelt, sondern auch die Herrschaft über die die Sprachwerkzeuge versorgenden Nerven theilweise verloren gegangen.

Eine *Ermüdung* trat 7 Mal ein, aber keine *Schlafsucht*, kein erzwungener Schlaf, wie sie die Narkotica bewirken, sondern eine eigenthümliche, zum Schlaf einladende Ruhe, ein Abgestumpftsein gegen alle äusseren Eindrücke, eine Verminderung, wenn ich so sagen darf, der Reflexexaltationen des Gehirns, so dass man Ereignisse und Erscheinungen, die sonst uns zu lebhafter Erregung und Reaction veranlassen würden, jetzt unbeachtet an sich vorübergehen lässt; wie Laborde sagt: „il semble que la volonté soit perdue et que l'on ne puisse parvenir á reprendre possession de ses idées et de la conscience de soi; on se sent plongé dans la hébétude et la stupeur.“ Man kann mir nicht vorwerfen, dass ich unter den Schlaf begünstigenden Bedingungen meine Versuche angestellt habe. Die beiden ersten Experimente wurden zusammen, Nachmittags in einem kühlen Zimmer und bei reichlichem Stoff zur Unterhaltung vorgenommen, ich selbst nahm das Bromkalium nach einem kräftigen und gesunden Schlaf, und die vier anderen hatten schon wochenlang das Bett hüten müssen und werden auch nicht wenige Stunden des Tages schlafend verbracht haben; deshalb ist es auch kein Wunder, dass bei ihnen die sedative Wirkung (als hypnotische dieselbe zu bezeichnen, wäre wohl nicht ganz correct) nicht so deutlich sich zeigte, und in einem Falle sogar

ausblieb. Diese Leute hatten auch durchaus keine Ahnung von der Wirkung des Medicamentes und habe ich, da es nicht im Mindesten meine Absicht war, für oder gegen die Ansicht irgend eines der Untersucher aufzutreten, und ich deshalb ganz sine ira et studio ans Werk gegangen bin, mir von diesen jedesmal berichten lassen, was sie im Verlaufe der letzten halben Stunde gemerkt hatten. Mir scheinen die Resultate Amburger's schlechtweg unerklärlich, er muss denn eine den Opiaten ähnliche Wirkung verlangt haben, die „das constante Auftreten von Schlaf, von gebieterischer Schlafsucht" erzwingt und die sedative Wirkung des Salzes ganz unerwähnt gelassen haben, obgleich er längere Sätze aus Laborde's Abhandlung anführt. Ausserdem kommt noch die Beobachtung am Krankenbette (und dort soll doch das Bromkalium nur wirken, die Versuche an Gesunden sind immerhin nur Nothbehelfe) hinzu, und Herr Professor Edlefsen versichert, sehr oft diesen beruhigenden, ermüdenden Effect bei Kranken gesehen zu haben, die Kalium bromatum anderer Leiden wegen gebrauchten und sich geradezu über diese Nebenwirkung beklagten.

Eine Erniedrigung der *Temperatur* war in allen Versuchen nachweisbar, um so mehr, da diese alle in eine Zeit fielen, wo nach Jürgensen's Tabelle[1]) die Eigenwärme des Menschen steigen soll, und zwar in Versuch I. und II. um 0,3 °, V.—VIII. um 0,2 °, III. um 0,4 ° und IV. um 0,6 °, es sank also die Temperatur in Wirklichkeit bei einer Dosis von 10 Grm. um 0,5 °—0,8 °, bei 15 Grm. sogar um 1,2 °. Die Pulsfrequenz sank ebenfalls beträchtlich unter dem Einflusse des Bromkalium (um 12—22, bei 15 Grm. um 30 Schläge — also um 15,5 – 27,5 pCt., bei 15 Grm. um 37,5 pCt.). Dabei wurde der Rhythmus einige Male unregelmässig, bei Versuch IV. setzte der Puls sogar öfters aus, daneben wurde er weich, sehr leicht comprimirbar, so dass es mir sehr wahrscheinlich schien, dass auch die Energie des Herzens abgenommen habe. Der niedrigste Stand der Temperatur und der Pulsfrequenz fiel in die 2.—3. Stunde nach der Einnahme des Salzes.

Eine deutliche Verminderung der *Speichelsecretion* ist mir nicht aufgefallen, nur in einem Falle (II.) zeigte der Mundschleim eine zähe Beschaffenheit. Auch eine namhafte Veränderung der *Färbung der Rachengebilde* habe ich nicht gesehen. Die Urheberschaft des am folgenden Morgen bei Versuch II. bemerkten Rachenkatarrhs kann nicht mit voller Sicherheit dem Bromkalium zugeschrieben

1) Die Körperwärme des gesunden Menschen.

werden. Trotzdem ist es immerhin ja leicht möglich, dass ein solcher hervorgerufen werden kann, wie Voisin meint, durch örtliche Irritation veranlasst, ebenso wie eine ödematöse Schwellung der Mundschleimhaut und der Glottis. Die *Schwerhörigkeit*, wie sie Huette wahrgenommen hat, mit Ohrensausen ist dann auf einen Katarrh der Tuba Eustachii zurückzuführen, der sich vom Pharynx fortgepflanzt hat.

Die auffällige Beobachtung Huette's, dass durch Kaliumbromür *Myopie*, selbst *Diplopie* und *Amblyopie* hervorgerufen werden könne, hat mich veranlasst auch nach dieser Richtung hin aufzumerken. In Versuch I. und II. wurde eine Schätzung vorgenommen, während ich selbst meine Sehschärfe mit Concavgläsern u. s. w. prüfte, aber in allen vier Fällen liess sich keine Aenderung derselben wahrnehmen. Wenn man bedenkt, dass Huette's Untersuchungen in eine Zeit fallen, wo man das Wesen der Kurzsichtigkeit noch gar nicht kannte, so darf es uns nicht Wunder nehmen, dass er die von ihm beobachteten Anomalien der brechenden Medien als Myopie bezeichnete. Diese können aber auf keinen Fall wahre Myopien, d. h. Verlängerung der Sehaxe durch totale oder partielle (des hinteren Pols) Vergrösserung des Bulbus gewesen sein, es ist aber immerhin möglich, dass bei allgemeiner Erschlaffung des Muskelsystems auch eine Erschlaffung des Musc. ciliaris und dadurch Verdickung der Linse, also eine Linsenmyopie, sich eingestellt habe. Die Diplopie scheint auf eine Lähmung der Musc. oculi interni hinzudeuten und die Amblyopie auf vermindertes Perceptionsvermögen der Retina.

Ebenso auffällig ist das Resultat von Nicol und Mossop: dass eine *Erweiterung der Retinagefässe* auftrete. Herr Prof. Völkers hatte die Güte, meine Augen nach der Einnahme des Salzes zu ophthalmoskopiren und fand nichts verändert, eher noch eine Verengerung der Venen, wie man nach der Herabsetzung der Herzfunction auch erwarten konnte. Nicol und Mossop haben aber auch auf die primitivste Weise ihre Untersuchungen vorgenommen: sie haben vor und nach dem Einnehmen des Medicaments den Augenhintergrund so lange gezeichnet, bis die Zeichnungen übereinstimmten. Wer aber selbst die Dicke der Retinagefässe zu bestimmen versucht hat, namentlich im umgekehrten Bilde, wird ohne Weiteres die Unmöglichkeit zugeben. Hätten diese Beobachter sich des Epkens-Donders'schen Mikrometer-Ophthalmoskops bedient, so hätten sie doch wenigstens in Zahlen das Ergebniss ihrer Untersuchungen ausdrücken können. Ein anderes, aber viel weniger sicheres Diagnosticum des Blutreichthums des Auges wäre die Färbung der Papille

gewesen. Bei der Untersuchung theilte mir Herr Prof. Völkers mit, dass Tags zuvor sich ihm ein Herr vorgestellt habe, welcher schon öfters von ihm und Prof. Jacobson ophthalmoskopirt war, da Verdacht auf Glaucoma incipiens bestand. Dieser Herr hatte während der vorhergehenden 2mal 24 Stunden im Ganzen 12 Grm. Bromkalium genommen und bot bei der Vorstellung das Bild eines Nachtwandlers dar, es bestand also bei ihm ein hoher Grad von acuter Bromkaliumvergiftung. Trotzdem war an seinen Netzhautgefässen keine Anomalie zu bemerken, da auch bei früheren Untersuchungen keine abnorme Weite derselben constatirt war. Ausserdem ist es noch sehr fraglich bei den so verschiedenen Gegendruckverhältnissen des Bulbus und des Schädelinnern, ob der Augenspiegelbefund nach dieser Seite hin in allen Fällen einen richtigen Rückschluss auf den Blutreichthum des Gehirns gestattet.

Dass die *Harnmenge* durch Bromkalium vermehrt werde, kann ich nicht mit Bestimmtheit behaupten. Freilich wurde bei den meisten Versuchen ziemlich viel Urin entleert, was auch von der eingeführten, grösseren Wassermenge herrühren kann. Die starke Füllung der Harnblase der mit KBr vergifteten Thiere findet sich auch bei anderen Thieren, wenn längere Zeit an denselben Manipulationen vorgenommen sind. Jedenfalls ist die Vermehrung des Urins nicht so bedeutend, dass Bromkalium als Diureticum zu verwerthen wäre.

Ein *Bromexanthem* trat nur bei mir auf und zwar kann man die beiden Formen, wie dasselbe sich hier zeigte, nach der Eintheilung von Voisin sub I., der Akne und sub III., dem Erythema nodosum ähnlichen Hautaffectionen zutheilen. Dass aber dies Exanthem durch verunreinigendes Jodkalium hervorgerufen sei, wie Rabuteau vermuthet, wird durch die Reinheit des von mir benutzten Präparates genügend widerlegt. J. Neumann (68) hat eine Parallele zwischen Jod- und Bromakne gezogen, von denen letztere eine längere Dauer, grösseren Umfang und keinen Entzündungshof zeige. Die beiden ersten Eigenschaften kann ich bestätigen, während eine entzündliche Röthe um den meisten meiner Aknepusteln sich gebildet hatte. Nach dem Verschwinden der Eruption blieben noch längere Zeit eine Härte und Röthe an den betroffenen Stellen zurück.

Auf die Vorgänge, *wie das Bromkalium vom Magen aus resorbirt wird*, zu achten, hat es mir leider an Zeit gefehlt, mir scheint es aber sehr wahrscheinlich nach dem folgenden Experiment, dass das Salz unzersetzt aufgesogen wird.

Eine Lösung von 5 Grm. KBr in 30 Grm. Wasser wird mit 5 Grm. 25proc. Salzsäure versetzt und der Destillation unterworfen. Die sich

entwickelnden Dämpfe werden in einem Becherglase mit destillirtem Wasser aufgefangen, welches zur Abkühlung in ein anderes Gefäss mit Wasser gesetzt ist. Nachdem etwa die Hälfte der im Entwickelungsgefäss enthaltenen Flüssigkeit verdampft ist, wird der eine Theil des Destillats mit Höllensteinlösung versetzt: ein rein weisser, käsiger, in Ammoniak löslicher Niederschlag fällt heraus. Der andere Theil wird mit Chloroform und dann mit rother rauchender Salpetersäure versetzt und umgeschüttelt: das sich senkende Chloroform erscheint durchaus nicht gefärbt.

Es war also kein Brom im Destillat, sondern nur Chlor. BrK direct mit conc. HCl in Verbindung gebracht und auf gleiche Weise behandelt, gab dasselbe Resultat.

Dass Bromkalium aber im Organismus zerlegt wird, dafür spricht die raschere Ausscheidung des Kalium durch die Nieren, wie es Bill constatirt hat. Die Art und Weise der Resorption und der Elimination des Kalium bromatum und die Quantität und Qualität des Harns werde ich, wenn sich mir später Zeit und Gelegenheit dazu bieten, einer genaueren Untersuchung unterwerfen. Rabuteau's langsame, auf Monate sich erstreckende Ausscheidung scheint mir sehr unwahrscheinlich, zumal da die von ihm zum Nachweis benutzte Reaction auch von Chlorsäure herrühren kann, die sich vielleicht durch die mannigfaltigen Manipulationen mit dem fraglichen Urin gebildet haben könnte.

Wie nun wirkt Bromkalium in tödtlichen Dosen? Auf diese Frage hat fast jeder Untersucher eine andere Antwort gegeben, wenigstens was die Grösse der letal wirkenden Dosis, die Zeit des Todes und die Reihenfolge des Verschwindens der einzelnen Lebensfunctionen betrifft. Auch ich bin zu keinem sicheren Resultat gekommen: Das eine Kaninchen starb ca. 11 Minuten nach Injection von 1,25 Grm. KBr, ein zweites nach einer halben Stunde bei gleicher Dosis und ein drittes nach 45 Minuten, während ein viertes, noch etwas kleiner als das erste, 6 Stunden nach der Einverleibung noch lebte, wo dann nach Tödtung desselben die Section lehrte, dass die Injection anstatt in den Bauchraum in den untersten Theil des Dünndarmes erfolgt war. In allen Thierversuchen habe ich mich einer Lösung bedient, die in 100 C.-Ctm. 20 Grm. Bromkalium enthielt. Die Injection einer geringen Quantität der Salzlösung direct in die Venen ergab folgendes Resultat:

Einem mittelgrossen Kaninchen wird eine Spritze voll (0,8 Grm. Flüssigkeit fassend) 20proc. KBrlösung

6 h 30 m in die freigelegte rechte Vena jugularis eingespritzt.

Fast augenblicklich hält die Athmung an, nur erfolgt noch nach längerer Pause eine einzige Inspiration. Pupille eng. Auge reflexlos. Keine Herztöne zu hören.

6 h 32 m Zuckungen der Gesichtsmuskeln (Bewegungen der Barthaare). Section: Herz steht still, in der Diastole unerregbar, ziemlich vollgefüllt. Im l. Ventrikel Blut hellroth, im rechten dunkel. Venen des Herzens ziemlich weit. Lungen collabirt und blass. Nieren auffallend blass. Därme bewegen sich peristaltisch. Ureteren leer, Harnblase stark gefüllt. Idiomusculäre Bewegung der Muskeln, auch der des Magens.

6 h 47 m Leise Zuckungen der Extremitäten.

6 h 50 m Die stärksten elektrischen Ströme rufen nur in der r. u. Extr. leise Zuckungen hervor, etwas stärkere in der Rückenmusculatur. Die Iris lässt sich nicht durch centrale elektrische Reize in Bewegung setzen.

Hier ist also die ziemlich concentrirte Salzlösung mit nur wenig Blut vermischt, zuerst ins rechte Herz gelangt, hat den kleinen Kreislauf passirt und ist aus dem linken Ventrikel nicht allein in die Kranzarterien des Herzens, sondern auch in die übrigen Schlagadern des Körpers geschleudert und hat fast allenthalben Lähmung der Muskeln und Nerven hervorgerufen.

Wie nun die einzelnen Lebensfunctionen nach einander untergehen, ist ebenfalls von Verschiedenen verschieden beschrieben worden. Während in meinen Versuchen bei directer Zufuhr von KBr ins Blut zu gleicher Zeit Herzbewegung, Athmung, Reflexthätigkeit und die centralen Functionen mit einem Schlage erloschen, die Muskeln aber, jedoch nur theilweise ihre Functionsfähigkeit behielten, zeigte bei langsamer Vergiftung sich folgendes Verhalten:

Graues Kaninchen. 10 Uhr 30 Min. werden 5 Grm. der KBr-lösung zum grössten Theil in den linken Pleurasack, zum kleineren in den Peritonealraum gespritzt.

10 h 40 m Athmung rasch und oberflächlich.

10 h 50 m Starke Dyspnoe. Convulsionen. Exophthalmos. Berührung der Cornea bringt keinen Reflex hervor.

10 h 55 m Nachdem die Convulsionen aufgehört, sistirt die Athmung.

Section: Stillstand des Herzens in der Diastole mit Ueberfüllung der Ventrikel. Lungen collabirt und blass. Darm zeigt an einigen Stellen peristaltische Bewegung. Nieren hyperämisch. Harnblase leer. Herz und Muskeln reagiren nicht auf mechanische Reizung.

Es war also schon die Reflexaction erloschen, als Herz- und Athmungsthätigkeit aufhörten, aber auch die Contractionsfähigkeit der Muskeln hatte bereits aufgehört. Ebenso zeigte ein anderes Kaninchen, das nicht starb, grosse Schwäche in den Muskeln, so dass es auf die Seite fiel, später aber erst erlosch die Reflexerregbarkeit, während das Herz noch, wenn auch langsam und wenig energisch fortschlug und die Muskeln contractionsfähig waren. Die in einigen Versuchen kurz vor dem Tode eintretenden Convulsionen

fehlten in anderen wieder. Ein Versuch mit einem Frosch ergab folgendes Resultat:

Einem grossen Sommerfrosch werden 9 Uhr 10 Min. 0,2 Grm. der KBrlösung unter die Rückenhaut gespritzt. Lebhafte Sprünge.

9 h 20 m	Sprünge werden matter, namentlich die Hinterbeine erscheinen schlaffer.
9 h 30 m	Frosch sitzt ruhig, legt man ihn auf den Rücken so dreht er sich energisch wieder herum. Reagirt auf Kneifen.
9 h 35 m	Berührung der Cornea ruft erst nach längerer Zeit Reflexe hervor. Athmung wird langsamer.
9 h 38 m	Sträubt sich gegen die Rückenlage.
9 h 45 m	Keine Reflexbewegung, auch nicht mit conc. Essigsäure an Cornea hervorzurufen.
9 h 49 m	Suffocation mit weitem Oeffnen des Mundes und schreiender Inspiration.
9 h 52 m	Das ausgestreckte Bein wird erst nach etwa 1 Minute angezogen. Athmung sistirt völlig.
9 h 55 m	Frosch wird geöffnet, dabei Bewegungen der Extremitäten. Herz steht still und reagirt nicht. Ventrikel starr contrahirt und Vorhof dilatirt.
10 h — m	Noch werden die Hinterbeine bewegt.
10 h 10 m	Herz reagirt nicht auf den stärksten elektrischen Inductionsstrom (des du Bois-Reymond'schen Schlittenmagnetelektromotors mit einem Element, Rollenentfernung von 10 Ctm.), die Muskeln des Oberschenkels auf 20 Ctm. Nervus ischiadicus auf 30 Ctm.
10 h 20 m	Muskeln auf 20. N. isch. auf 25.
10 h 40 m	Keine Reizbarkeit des N. isch. auf 17 mehr. Muskeln 17.
10 h 45 m	Muskeln reagiren nicht mehr.

Ein anderer Versuch zeigte, dass das Herz sich noch bewegte, während die Athmung sistirte, dann stand auch das Herz still in der Diastole. Letzteres ergaben auch alle anderen Vergiftungen der Kaltblüter mit Bromkalium. Nach den Excitationsphänomenen also tritt zuerst Ruhe, dann Erlöschen der Reflexthätigkeit ein, darauf hört die Respiration und bald auch die Herzbewegung auf und zwar bleibt das Herz meist in der Diastole, selten in der Systole stehen. Zuletzt erlischt nach Absterben der Nerven auch die Contractionsfähigkeit der Muskeln.

Die Verschiedenheit der Resultate lässt sich am leichtesten und rationellsten aus der Grösse der Dosis, der Verschiedenheit der Application und der Geschwindigkeit der Resorption erklären. Geht das Bromkalium sehr rasch ins Blut über, so wirkt es zunächst aufs Herz, langsam, so werden auch die Muskeln, das Centralnervensystem und die reflexvermittelnden Organe des Rückenmarks afficirt. Jede Wirkung tritt aber ein, wenn das Gift zur vollen Geltung ge-

langt, d. h. wenn es langsam resorbirt wird, aber jede der Wirkungen ist unabhängig von der anderen (so weit wir dies nicht in folgendem Abschnitt beschränken) und braucht mehr oder weniger Zeit um deutlich hervorzutreten. Der Tod jedoch erfolgt, wenigstens bei Warmblütern, stets durch die Lähmung des Herzens.

Analysiren wir nun das Bild der Bromkaliumwirkung nach den früheren und meinen Versuchen, so finden wir, dass das Salz folgende Effecte hervorruft: 1) es wirkt verlangsamend auf die Herzbewegung, 2) erniedrigend auf die Temperatur, 3) verlangsamt es die Respiration bis zum Stillstand derselben, 4) lähmt es die Nerven und Muskeln, 5) setzt es die reflectorische Reizbarkeit der Schleimhäute und der äusseren Haut herab, 6) beschränkt es die geistige Klarheit und 7) wirkt es sedativ und hypnotisch.

Eulenburg und Guttmann haben nachgewiesen, dass künstliche Respiration den Tod nicht verzögert, und die Vergiftungssymptome durchaus nicht verändert, es ist also die Dyspnoe eine Folge der gestörten Herzthätigkeit. Ebenso lässt sich das Sinken der Temperatur auf die Verlangsamung der Blutcirculation zurückführen.

Die Alteration der *Herzthätigkeit* kann nun abhängig sein von einer Reizung des Vagus oder von einer Lähmung der im Herzmuskel zerstreut liegenden Nervenganglien, resp. des Herzmuskels selbst. Ersteres ist darum wenig wahrscheinlich, weil der Reizung eine Ermüdung folgen müsste und Eulenburg und Guttmann nach Durchschneidung des Vagus und Curarisirung seiner Endigungen keine Aenderung des Verhaltens eintreten sahen; ebenso müsste das stillstehende Herz auf Reize sich wieder contrahiren. Aber ein durch Bromkalium zum Stillstand gebrachtes Herz contrahirt sich nicht mehr, auch nicht durch die stärksten elektrischen Reize. In gleicher Weise pulsirt ein ausgeschnittenes, gesundes Herz nicht mehr, welches man in Bromkaliumlösung gelegt hat.

Die Wirkung des Bromkalium aufs Herz besteht also in Verminderung der Zahl der Contractionen und Lähmung der Propulsivkraft desselben. Letzteres zu beweisen habe ich mehrere Blutdruckversuche mit dem Manometer gemacht.

Versuch I.

Ein Albinokaninchen wird auf den Tisch festgebunden und eine Canüle in die r. Carotis gelegt und diese mittelst eines starren Schlauches mit dem Manometer verbunden. Dann werden 5 Grm. der KBrlösung in den Bauch gespritzt. Gleich nach der Injection Schwankung des Blutdruckes zwischen 129 und 191 Mm. Dann werden die Athembewegungen weniger steil.

" nach der Injection Blutdruck 130. Puls in $1/2$ Min. 118.
" Blutdruck 142 Puls 85.
" „ 132 „ 85. Athmung sehr oberflächlich.
' „ 127 „ 94, sehr unregelmässig und öfters aussetzend. Athmung wird nicht mehr registrirt.
" „ 124 „ 94, unregelmässig und sehr oft aussetzend.
" „ 123 „ 101.
" „ 102. Blutgerinnung beginnt.

ıch Zuckungen trat zuerst Erhöhung des Blutdruckes ein, zweimal ein Sinken. Losgebunden vermag das Thier nicht auf den Beinen ıen, fällt auf die Seite, reagirt aber kräftig auf Kneifen. 6 Stunden Reflexlosigkeit deutlich ausgesprochen, das Thier bekommt jeden ›lick Convulsionen. Die nach der Tödtung vorgenommene Section dass die Injection in den untersten Theil des Dünndarms erfolgt ər auf 10 Ctm. nach oben und unten von der Einstichstelle stark und mit Koth gefüllt war. Das Herz pulsirt noch langsam.

Versuch II.

nem schwarzen Kaninchen wird in die l. Carotis eine Canüle gelegt əse durch einen ziemlich langen Gummischlauch (daher der niedrige ıck und das Nichtverzeichnen der Puls- und Respirationscurven) ı Manometer verbunden, 5 Grm. KBrlösung werden in den l. Pleurand in den Bauchraum injicirt. Gleich nach der Injection Schwan- ı des Blutdruckes zwischen 86 und 64 Mm.

" nach derselben Blutdruck 56
" „ „ „ 49
" „ „ „ 59
" plötzlicher Abfall auf 23
" Blutdruck 9
" „ 3, Tod.

Versuch III.

ı die r. Carotis eines schwarzen Kaninchens wird eine Canüle ge- . und diese durch einen kurzen, starren Schlauch mit dem Manoverbunden. 5 Grm. der KBrlösung werden in den Peritoneal- ȝespritzt. Gleich nach der Injection Schwankung des Blutdruckes en 139 und 85 Mm.

" nach derselben 68.
" „ „ 81, Puls in $1/2$ Min. 99.
" „ „ 71, „ „ „ „ 107.
" „ „ 85, „ „ „ „ 95.
" „ „ 101, „ „ „ „ 97.
" „ „ 115, „ „ „ „ 94.
" „ „ 92. Es treten bis 37′ 13″ Convulsionen ein, die jedesmal eine Steigerung des Blutdruckes von etwa 95—125 und 127 Mm. bedingen.
" Blutdruck 104. Puls 49. Nachdem er vorhin unregelmässig war, beginnt er jetzt hoch zu werden. (Unterschied zwischen Systole und Diastole im Mittel 4 Mm.)

39′ —″ Herzkrampf. Sinken des Blutdruckes von 105—82.
39′ 26″ Puls 26. Pulscurve wird wieder sehr steil (im Mittel 8
40′ 57″ Blutdruck 62, Vorübergehendes Schwächerwerden des Pul
41′ 19″ „ 55, Puls 25. Schwankungen von 4 Mm.
42′ 8″ „ 49, Puls 35. Nach geringem Schwächerwerden v Ansteigen.
42′ 47″ „ 48. Schwankungen sehr unregelmässig: nach Curven von 3 Mm. Höhe plötzlicher Abfal 8—12 Mm., dann wieder Ansteigen um di Höhe. Bis 44′ 20″ erfolgen 86 Curven, 26 tiefe.
45′ 12″ „ 28, Puls 22. Schwankungen werden geringer.
45′ 36″ „ 16, Herzstillstand.
46′ 21″ „ 7.
47′ —″ „ 0.

Die Section ergibt: Herz steht starr in der Diastole, unerr enthält viel flüssiges Blut. Lungen blass und collabirt. Darm ohn wegung. Leber und Nieren hyperämisch. Harnblase leer.

Schouten hat mit seiner Behauptung, dass das Sinkei Blutdruckes durch den eintretenden Tod bedingt sei, insofen Recht, als eben der Tod durch die Lähmung des Herzens er aber auch da, wo nicht der Tod eintritt, ist ein Abnahme Herzenergie bemerkbar.

Die im letzten Versuche von 42 Min. 47 Sec. bis 44 Min. 20 sich zeigende auffallende Unregelmässigkeit der Pulserhebungen l sich vielleicht aus den directen Beobachtungen des Herzens Eulenburg und Guttmann und Anderen erklären, wonach die steilen Erhebungen der Curve eine Contraction des Ventr die geringeren die des Vorhofs anzeigen, dann würden also 26 wirkliche Herzschläge auf ca. 1½ Min. kommen.

Eine weitere Wirkung des Bromkalium ist die *Lähmung Muskeln und Nerven.* Schneidet man Frosch- oder Kaninchenmus oder -Nerven aus und legt sie in eine ziemlich diluirte KBrlö so erlischt sehr bald ihre Contractions- resp. Leitungsfähigkeit. selbe bewirkt auch, wenn auch bedeutend langsamer, das im circulirende Salz, wie sich aus dem Froschversuch S. 25 ergibt gleich Eulenburg und Guttmann dieses leugnen. Um n eruiren, auf welche Weise die Lähmung der Nerven zu Stande ko ob central oder peripher, worüber ja Eulenburg und Guttm einerseits und Martin-Damourette und Pelvet andererse entgegengesetzten Resultaten gekommen sind, schnitt ich die zufuhr zum peripheren Theil des einen (linken) Nervus ischia ab, indem ich, um auch die Möglichkeit der Herstellung eines lateralkreislaufs zu vermeiden, nach Freipräparirung des Nerven

übrigen Theil der Extremität so hoch wie möglich mit einer festen Ligatur umschlang. Zur Controle habe ich daneben einen unvergifteten Frosch, den ich ebenso behandelte und dem ich zur geeigneten Zeit das Rückenmark durchschnitt, auf die Reizbarkeit seiner Nerven und Muskeln geprüft, da die Contractionsfähigkeit der motorischen Elemente und die Leitungsfähigkeit der Nerven des abgeschnürten Beines durch die herbeigeführte Anämie nothwendig beeinträchtigt werden mussten. Die Prüfung geschah mittelst des du Bois-Reymond'schen Schlittenmagnetelektromotors mit einem Element, und zwar sind von den Muskeln nur die des Oberschenkels in Betracht gezogen. In den Pausen wurden die Thiere mit feuchtem Fliespapier bedeckt.

	Vergifteter Frosch.	Unvergifteter Frosch.
h 50 m	Nach der Unterbindung werden 0,3 Grm. der KBrlösung in den Bauch gespritzt.	Unterbindung.
h — m	Bleibt auf dem Rücken liegen, reagirt nicht auf Kneifen.	
h 5 m	Bewegt die Vorderextremitäten.	
h 10 m	Extremitäten schlaff. Liegt auf dem Rücken.	
h 20 m	Section: Herz bewegt sich noch langsam.	Decapitirt und Brusthöhle geöffnet.

	Vergifteter Frosch: Unterbundene Extr.		Vergifteter Frosch: Freie Extr.		Unvergifteter Frosch: Unterbundene Extr.		Unvergifteter Frosch: Freie Extr.	
	Nerv.	Muskeln.	Nerv.	Muskeln.	Nerv.	Muskeln.	Nerv.	Muskeln.
h — m	60 Ctm.	25 Ctm.	60 Ctm.	25 Ctm.	80 Ctm.	34 Ctm.	über 100 Cm.	34 Ctm.
h 30 m	58 „	24 „	58 „	21 „	78 „	34 „	100 „	34 „
h — m	45 „	24 „	48 „	20 „	70 „	30 „	90 „	34 „
h 30 m	20 „	20 „	24 „	11 „	68 „	29 „	85 „	33 „
h — m	10 „	18 „	— „	8 „	68 „	28 „	85 „	33 „
h 30 m	— „	15 „	— „	— „	60 „	28 „	80 „	32 „
h — m	— „	10 „	— „	— „	60 „	28 „	75 „	32 „

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass Bromkalium auch ein Muskelgift ist, denn die Contractionsfähigkeit der Muskeln der rechten freien Extremität war schon erloschen, als die entsprechenden Muskeln des unvergifteten Frosches noch fast ebenso stark reagirten, wie gleich nach dem Tode. Ferner tödtet es die *Nerven*, auch wenn das Salz die peripheren Theile desselben gar nicht erreichen kann. Dieses und der Umstand, dass das Kaninchen in Versuch I. S. 26 (obgleich gelähmt, noch einen grossen Theil seiner Motilität besass ähnlich wie die Tabetiker), berechtigt uns zum Schluss, dass Bromkalium die Medulla spinalis zuerst lähmt, und von da fortschreitend auch die peripheren, motorischen und sensiblen Nervenfasern afficirt. Dass auch letztere mit ergriffen werden, beweist die freilich erst

sehr spät auftretende vollständige Reactionslosigkeit gegen g Lagen (ausgestreckte oder in gestreckter Stellung in die Hö schlagene Beine: Eulenburg und Guttmann). Das etwas f Erlöschen der Nervenreizbarkeit im freien Beine, deutet jedocl auf eine geringe Afficirung der peripheren Fasern durch da hin. Dass auch im unterbundenen Beine die Muskelerregt rascher sank als beim unvergifteten Thiere erklärt vielleicl Aufhören der Innervation durch Affection der trophischen I worauf Charcot aufmerksam macht.[1]) Es würde also ein der Muskellähmung Folge der Tödtung der Nerven sein.

Aus meinen Versuchen mit Menschen zeigt sich ferner, Bromkalium auch den *Reflexapparat* afficirt, indem es dessen tionsfähigkeit beeinträchtigt. Diese Wirkung kann nun hervorge werden durch Erregung der Setschenow'schen reflexhemn Centren oder durch Paralyse der peripheren Nerven oder de tralen Reflexapparates. Um diese Fragen zu entscheiden, wurc ersten der folgenden Versuche durch Durchtrennung des R marks die Setschenow'schen Centren ausgeschlossen und im z dazu noch die Blutzufuhr zu den peripheren Nerven abgesch Die Reflexerregbarkeit wurde nach der von Tuerk[2]) angege Methode untersucht, die vor all den anderen Prüfungsmethode Vorzug verdient. Dabei habe ich jedoch nicht die übertr Vorsicht von Meihuizen (65) gebraucht, der den Frosch z holung nach Durchschneidung des Rückenmarks erst einige St in einen feuchten Raum legte; ich habe diese Cautelen eb übertrieben gehalten.

Versuch I.

Einem mittelgrossen Frosch wird 3 Uhr die Med. obl. durchscl derselbe am Oberkiefer mittelst eines Hakens aufgehängt und die l durch verdünnte SH_2O_4 hervorgerufen, welche so verdünnt gen wurde (4 gtt.: 40 C.-Ctm.), dass die eingetauchten Beine nach 8 Met schlägen (auf 120 in der Min. gestellt) herausgezogen werden.

3 h 5 m 0,2 Grm. der KBrlösung in den Bauch gespritzt.
3 h 10 m nach 8 Metronomschlägen werden die Füsse herausge
3 h 15 m „ 18.
3 h 20 m „ 24.
3 h 25 m „ 34.
3 h 30 m „ 52.

1) Klinische Vorträge über die Krankheiten des Nervensystems. Von cot, übersetzt von Fetzer. Vorlesung I. u. II.

2) Ueber den Zustand der Sensibilität nach theilweiser Trennung des I marks. Wiener Zeitschr. VII. 1. 1851.

3 h 35 m nach 76, langsam.
3 h 40 m „ 90, langsam.
3 h 45 m „ 120, langsam.
3 h 50 m auf 150 keine Bewegung mehr. Athmung sistirt. Herz schlägt noch: Benetzung desselben mit der KBrlösung bewirkt nach 5 Min. Stillstand in der Diastole.

Versuch II.

Einem mittelgrossen Frosch wird 9 Uhr 45 Min. nach Herauspräparirung des Nerv. ischiad. die linke hintere Extremität abgebunden, der Genickstich gemacht und dann das Thier am Oberkiefer aufgehängt. Er zieht aus der verdünnten SH_2O_4 9 Uhr 50 Min. die r. freie Extremität nach 8 Metronomschlägen heraus (auf 120 in der Min. gestellt), die linke auf 18. 0,2 Grm. KBrlösung in den Bauch injicirt.

10 h — m rechte auf 10, die linke auf 22.
10 h 5 m „ „ 12, „ „ „ 26.
10 h 10 m „ „ 22, „ „ „ 30.
10 h 15 m „ „ 28, „ „ „ 36.
10 h 20 m „ „ 48, „ „ „ 54.
10 h 25 m „ „ 70, „ „ „ 84.
10 h 30 m nicht mehr auf 120.

Aus früheren Versuchen ging hervor (S. 25), dass der Frosch im Stande war, willkürliche Bewegungen auszuführen, auf Reize bestimmter Art (Ausstrecken des Beines) zu reagiren, als die Reflexaction bereits aufgehört hatte. Diese letzteren Versuche lehren ferner, dass die Wirkung des Bromkalium auf die Reflexerregbarkeit ihren Sitz im Rückenmark haben müsse. Da nun aber vom Gehirn aus willkürliche Bewegungen dictirt werden, während die Reflexthätigkeit bereits erloschen ist, so folgt daraus, wie dies auch Lewitzky in einer schematischen Zeichnung ausgedrückt hat, dass das Aufhören der Reflexe durch Lähmung der Verbindungsfasern zwischen den sensitiven und motorischen Nervenzellen der Medulla spinalis bewirkt wird.

Aber nicht allein die Reflexthätigkeit des Rückenmarks wird durch Bromkalium herabgesetzt, sondern auch, wenn ich so sagen darf, die *des Gehirns*, d. h. es wird beeinträchtigt die Leitung zwischen den sensibeln Nerven des Gehirns (opticus, acusticus etc.) und der Medulla oblongata einerseits und den motorischen Elementen und den psychischen Centren der Grosshirnhemisphären andererseits. So wenigstens ist die hypnotische und sedative Wirkung des Kalium bromatum meinen beiden Freunden und mir vorgekommen: Was wir hörten, sahen und fühlten, ging unbeachtet an uns vorüber, wir fühlten nicht die Fähigkeit uns ernstlich mit tieferen Reflexionen zu beschäftigen, und daraus resultirte eine Abspannung und Ruhe, die

sehr zum Schlafen einlud. Ebenso schilderten mir intelligente Kranke ihren Zustand 1—2 Stunden nach der Ingestion grösserer Dosen Bromkalium. Dass diese beruhigende Wirkung nicht von der Hirnanämie herrührt, werde ich in den später anzuführenden Versuchen mit Bromnatrium darlegen.

Als Pourché, Prieger, Huette, Graf u. A. das Bromkalium in Anwendung brachten, glaubten sie damit dem Jod einen chemisch sehr ähnlichen Körper zu substituiren, der ihnen nur eine neue Variation des ewigen Einerlei der Medication bieten sollte. Als aber später constatirt wurde, dass das Bromkalium einen ganz anderen physiologischen und therapeutischen Effect hervorrufe als das Jodkalium und man mit diesem Salz in den verschiedensten Krankheiten Heilung erzielte, zweifelte man nicht im Geringsten daran, dass das *Brom das allein Wirksame sei,* bis Eulenburg und Guttmann in ihrer 1867 erschienenen Arbeit mit der Behauptung hervortraten, dass *„die physiologische und die toxische Wirkung des Kalium bromatum denen anderer Kalisalze gleich käme."*

Guttmann[1]) hatte nämlich bezüglich der von Podcopaew veröffentlichten Untersuchungen über die Wirkung der Kali- und Natronsalze[2]) Vergleiche mit seinen Resultaten, die er schon vorher bekannt gemacht hatte[3]), angestellt und noch weitere Versuche hinzugefügt. Er constatirte von den Kalisalzen, dass Injection derselben, auch nur in kleinen Mengen, in die Jugularvene augenblicklichen Tod herbeiführt, und dass allmähliche Einführung durch den Magen oder in Gestalt von Injectionen unter die Haut oder in die grossen Körperhöhlen Sensibilitäts- und Motilitätslähmung, namentlich bei Fröschen deutlich hervortretend, Verminderung und Schwächung der Herzthätigkeit und Sinken des Blutdruckes und zwar durch Affection des Herzens selbst, Sinken der Temperatur und Schwächung der Centralorgane des Nervensystems bewirke, während bei der Circulation der Kalisalze im Blute die Nerven selbst und die Muskeln nur wenig afficirt würden, diese aber ausserhalb des Körpers, sogar in sehr schwachen Lösungen, abstürben. — Weil nun

---

1) Ueber die physiol. Wirkung der Kali- und Natronsalze. Virchow's Archiv. 35. 3. 1866.

2) Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Chlorkalium und Chlornatrium auf den thierischen Organismus. Virchow's Archiv. 33. 4. 1865.

3) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Kali- und Natronsalze. Berlin. klin. Wochenschr. 34. 35. 36. 1865.

die Resultate ihrer Versuche mit Bromkalium fast ganz mit diesen Kaliwirkungen übereinstimmten, weil ferner Versuche mit Brom in Substanz, mit Bromnatrium und Bromammonium ergaben, dass die Thiere entweder gar nicht starben, oder unter ganz anderen, für die Kalisalze nicht charakteristischen Symptomen erlagen, so schlossen Eulenburg und Guttmann daraus, dass „die wesentlichen und therapeutisch wichtigsten Wirkungen des Bromkalium auf Herz- und Nervensystem nur auf den allgemeinen Eigenschaften der Kalisalze beruhe, wobei das Brom als solches unwirksam ist."

Zu derselben Ansicht bekannten sich auch Schouten, Meihuizen und Binz, denen sich auch Th. Husemann anzuschliessen scheint. Ersterer identificirt die Wirkung des Bromkalium und die anderer Kalisalze, weil Chlorkalium genau auf das Herz wie Bromkalium, und subcutan sogar etwas giftiger als Bromkalium wirkte, während Bromnatrium, in derselben Menge gereicht, keine Functionsstörungen bedingte. Als etwaige Wirkungsdifferenzen einzelner Kalisalze erklärendes Moment sieht Schouten die Verschiedenheiten der Elimination an.

Meihuizen fand experimentell, dass die Reflexthätigkeit der Frösche sehr bald durch Bromkalium und Chlorkalium aufgehoben wurde, während Bromnatrium gar keinen Einfluss auf dieselbe zeigte. Diese Wirkung constatirt er als eine centrale.

Binz lässt sich nur auf eine Kritik einiger Arbeiten über Bromkalium ein, in welcher er die Resultate derjenigen, welche gleicher Meinung mit ihm sind, hervorhebt, während er die Resultate der Anderen einfach lächerlich zu machen sucht.

Dagegen glaubten Laborde, Martin-Damourette und Pelvet die Wirkung des Kalium bromatum allein dem Brom zusprechen zu müssen, während Rabuteau und Nothnagel dem Kalium und dem Brom in gleicher Weise die erzielten Resultate concedirten.

Steinauer (50) sah in sehr zahlreichen an Warm- und Kaltblütern angestellten Versuchen mit Bromalhydrat Hypnose und Anästhesie, häufig nach vorübergehendem Reizstadium (Aldehydwirkung) eintreten, zugleich auch Sinken der Puls- und Respirationsfrequenz und endlich nach einer, je nach der Grösse der Dosis längeren oder kürzeren Zeit anhaltenden Frequenzzunahme beider ein allmähliches Erlöschen der Respirations- und Herzthätigkeit (Stadium der Brom- resp. Bromwasserstoffwirkung). Das Kalium hält er für ein Antidot gegen Brom, welches aus dieser seiner organischen Verbindung nach

einiger Zeit im Blute abgespalten wird. In einer späteren Arbeit (64) bestätigte er seine früheren Befunde und fand ferner, dass Bromwasserstoff erhebliche Motilitätsstörungen bewirke, wobei der Bewegungstrieb wohl erhalten, demselben aber nicht genügend Folge geleistet werden konnte. Ausserdem fand er auch Alteration der Herzaction und der Athmung. Dasselbe Resultat lieferten die Mono-, Bi- und Tribromessigsäure und die Natronsalze der ersteren und letzteren, und zwar zeigte sich die Herzalteration als das Primäre, die Aenderung der Respiration als das Secundäre. Dies Alles kann zu Stande kommen durch Lähmung des Herzens selbst; dabei verloren auch die Muskeln und die peripheren Nerven ihre Erregbarkeit. Steinauer fand auch experimentell, dass die Bromverbindungen die Reflexerregbarkeit vernichteten durch Lähmung der reflectorischen Ganglien des Rückenmarks.

Auf therapeutischem Wege gelangte allein W. Sander (36) zu der Ansicht, dass das Brom bei Epilepsie ganz indifferent sei, da er auch mit Chlorkalium Heileffecte erzielte.

Dagegen traten nun eine Menge anderer Aerzte auf, wie Lewitzky, welcher die Natriumverbindung des Broms bei sehr reizbaren und geschwächten Individuen dem Kalium bromatum vorzieht, Decaisne (51), dem auch andere Bromüre bei Epilepsie und Hysterie in gleicher oder etwas höherer Gabe die nämlichen Dienste leisteten. Lutz (54) sah sehr gute Wirkung des Bromkalium, wenn er es mit Bromammonium verband und Hollis (66) fand den Effect des Bromnatrium bei Epilepsie den des Bromkalium noch übertreffend. Morton (63) empfiehlt, um eine Intoxication zu vermeiden, anstatt Bromkalium, Bromammonium bei Epilepsie und anderen Nervenkrankheiten zu geben. So brauchten noch viele Praktiker mehr die anderen Bromverbindungen anstatt Bromkalium bei den Nervenkrankheiten oder diese Salze promiscue oder nach einander, und Senator[1]) fand, dass von allen Kalisalzen allein das Bromkalium in fieberhaften Krankheiten die Schlaflosigkeit und Unruhe besser als alle sonst gebräuchlichen Arzneimittel beseitigt.

Otto hat in der Pforzheimer Heil- und Pflegeanstalt eine Reihe von Epileptikern der schwersten Art mit Bromkalium behandelt und 75 pCt. derselben gänzlich geheilt, die übrigen gebessert, auch den psychischen Zustand derselben durchweg gehoben, und die Ernährung mehrfach gefördert. Wenn während der Behandlung anstatt Bromkalium, Chlorkalium gegeben wurde, so traten die Anfälle in

1) Untersuchungen über den fieberhaften Process und seine Behandlung. 1873.

gleicher Intensität und Häufigkeit wie früher, wieder auf, wurden aber durch Bromnatrium sofort wieder coupirt. Dasselbe leistete auch Bromwasserstoffsäure. Aus diesen Thatsachen schliesst Otto, dass die durch Bromkalium bei Epilepsie erzielten Resultate allein die Wirkung des Bromcomponenten sei.

Stark erzählt in einer vorläufigen Mittheilung nach seiner eingehenden Arbeit über die Heilwirkung des Bromkalium bei Epilepsie, dass er von Chlorkalium keinen wesentlichen Einfluss auf die Anfälle beobachtet habe, während durch Bromnatrium dieselben bei mehreren Kranken sehr merklich an Zahl verringert seien. Bei einer Kranken, die Bromnatrium nahm, sah er genau dieselben Vergiftungserscheinungen eintreten, welche sie während des Bromkaliumgebrauches darbot.

Hätten Eulenburg und Guttmann Recht, so kämen auf Rechnung des Broms nur einige unangenehme Nebenwirkungen, wie mehrere Erscheinungen der chronischen Intoxication mit diesem Heilmittel und das Exanthem, es wäre also das Brom mindestens überflüssig und jedenfalls durch eine unschädliche Säure oder überhaupt einen anderen elektropositiven Körper zu ersetzen, welcher rasch aus dem Körper eliminirt werde, oder wenigstens keine so unangenehme Nebenwirkung besitze. Auf der anderen Seite hat noch vor Sander kein Arzt durch irgend ein anderes Kalisalz Epilepsie und sonstige Nervenkrankheiten geheilt, obgleich gewiss alle möglichen Medicamente bei dieser früher so hoffnungslosen Krankheit versucht sein mögen. Und auch muss ein Körper, wie das Brom, der so bedenkliche chronische Vergiftungserscheinungen hervorbringt, doch auch acut irgend eine ähnliche Wirkung haben.

Betrachtet man ferner die chemische Zusammensetzung des Salzes, welches ca. 33 pCt. Kalium und 67 pCt. Brom enthält, so muss es sehr unwahrscheinlich scheinen, dass die grosse Menge Brom, das für sich allein doch auch toxische und irritirende Eigenschaften besitzt, so ganz ohne alle physiologische Wirkung den menschlichen und thierischen Organismus passiren solle. Aber dem Kalium können wir auch nicht, wie es die Ansicht von Laborde, Martin-Damourette und Pelvet ist, jeglichen Einfluss auf den menschlichen Körper absprechen, da die intensiv giftige Wirkung desselben schon zur Genüge von Traube, Kemmerich, Podcopaev, Guttmann u. A. bewiesen ist.

Mir scheinen die Gründe, welche Eulenburg und Guttmann — und diese beiden Forscher sind eigentlich die einzigen, welche die Sache durch Thierexperimente genauer untersucht haben — für

die Identität der Wirkungen des Kalium bromatum und der anderen Kalisalze vorbringen, nicht ganz stichhaltig zu sein, sie scheinen mir nur zu beweisen, dass Kalium das grössere Gift sei: Verleibe ich einem Thier von zwei Giften, von denen das erste in etwa dreifacher Quantität erst dasselbe tödtet, wie das zweite, gleiche Mengen ein, so wird Niemand zweifeln, dass das Thier am zweiten Gift gestorben ist.

Um nun diesen Zweifel durch Experimente zu heben, habe ich *Controlversuche an Menschen und Thieren mit Chlorkalium und Bromnatrium* unternommen und zwar habe ich an denselben Personen und in derselben Reihenfolge operirt, wie beim Bromkalium. Leider war J. Z. (Versuch V.) schon aus der akademischen Heilanstalt entlassen, als ich ihm Bromnatrium geben wollte, weshalb ich diese Dosis anstatt seiner noch genommen habe.

Auch die Thierversuche sind auf die nothwendigsten beschränkt. Ich habe nicht, wie es von allen anderen Untersuchern geschehen ist, die gleichen Gewichtsmengen Chlorkalium und Bromnatrium gegeben, da ersteres mehr Kalium, letzteres mehr Brom als Bromkalium enthält, sondern ich habe es so eingerichtet, dass in der Dosis Chlorkalium ungefähr ebenso viel Kalium, in der Dosis Bromnatrium ebenso viel Brom enthalten war, wie in den früher verwandten des Bromkalium. Dieses enthält in 10 Grm. etwa 3,3 Grm. K. und 6,7 Grm. Br., in 15 Grm. 4,95 Grm. K. und 10,05 Grm. Br., es entsprechen also den 10 resp. 15 Grm. Bromkalium ungefähr 6,5 resp. 9,75 Grm. Chlorkalium und 8,5 resp. 12,75 Grm. trockenen, d. h. heiss krystallisirten und so des Krystallwassergehaltes beraubten Bromnatrium. Dem entsprechend enthielten die zu den Thierversuchen gebrauchten Lösungen 13 Grm. Chlorkalium und 17 Grm. Bromnatrium in je 100 C.-Ctm. Wasser.

Versuche mit Chlorkalium.

Versuch I.

Gabe 6,5 Grm. G. P., Stud. med. Mittagessen $1^1/_4$ Uhr.

3 h 15 m Tem. 37,0. Puls 90. Etwa die Hälfte der Lösung wird getrunken. Fader Nachgeschmack.
3 h 30 m Der Rest wird getrunken. Bitterer, noch faderer Nachgeschmack.
3 h 45 m Puls 90.
4 h — m Puls 80. Gesichtsfarbe erscheint blasser.
4 h 30 m Dünnflüssiger Stuhlgang. Temp. 36,8. Puls 76.
5 h — m Temp. 36,8. Puls 72. Keine Schläfrigkeit.
5 h 30 m Puls 68. Gaumensegel reagirt sehr lebhaft auf Berührung.
6 h — m Temp. 37,0. Puls 74.

Versuch II.

Gabe 6,5 Grm. G. E., Cand. med. Mittagessen 2 1/2 Uhr.

3 h 50 m Temp. 37,0. Puls 82. Die halbe Portion wird genommen.
3 h 55 m Der Rest getrunken.
4 h 30 m Puls 82.
5 h — m Temp. 37,2. Puls 78, weich.
5 h 30 m Puls 72. Gaumen nicht anästhetisch. Keine Müdigkeit.
6 h — m Temp. 37,2. Puls 76.
6 h 30 m Puls 80.

Versuch III.

Gabe 6,5 Grm. Nach 8stündlichem Schlaf, leichtem Frühstück und dreiviertelstündlichem Spaziergang nehme ich

8 h 50 m bei Temp. 36,8, Puls 80, etwa die Hälfte und
9 h — m den Rest. Salzig-fader Nachgeschmack.
9 h 30 m Puls 72. Leichter Stirnkopfschmerz. Gaumensegel reagirt stark auf Berührung. Ziemlich dünnflüssiger Stuhlgang.
10 h — m Temp. 36,6. Puls 66. Keine Müdigkeit.
10 h 30 m Puls 62, klein und nicht ganz regelmässig. Reflexnausea.
11 h — m Temp. 36,4. Puls 60, unregelmässig.
11 h 30 m Puls 68, fast regelmässig.
12 h — m Temp. 36,6. Puls 72, regelmässig.

Versuch IV.

Gabe 9,75 Grm. Nach 8stündlichem Schlaf, leichtem Frühstück und dreiviertelstündlichem Spaziergang nehme ich

8 h 30 m bei Temp. 36,8, Puls 80, etwa die Hälfte der Lösung.
8 h 40 m den Rest.
9 h — m Puls 72. Leichtes Kopfweh, Drücken und Kollern im Leibe. Dünnflüssiger Stuhlgang.
9 h 30 m Temp. 36,6. Puls 66. Starker Kopfschmerz.
10 h — m Puls 60, unregelmässig. Starke Reflexnausea bei Berührung des Gaumensegels. Reichlicher blasser Urin wird gelassen.
10 h 30 m Temp. 36,4. Puls 56, klein. Mich friert.
11 h — m Puls 52, sehr unregelmässig und aussetzend. Keine Müdigkeit. Sensorium frei.
11 h 30 m Temp. 36,3. Puls 56, unregelmässig.
12 h — m Puls 58.
12 h 30 m Seebad.
1 h — m Puls 70.
1 h 30 m Mittagessen mit Biergenuss.
2 h — m Temp. 36,9. Puls 76.

Versuch V.

Gabe 6,5 Grm. J. Z. Mittagessen 12 1/2 Uhr.

3 h 10 m Temp. 37,2. Puls 76. Die ganze Lösung wird getrunken.
3 h 30 m Puls 72.
4 h — m Temp. 37,0. Puls 70.
4 h 30 m Puls 66, klein.
5 h — m Temp. 37,0. Puls 64.
5 h 30 m Puls 68. Müdigkeit und Verminderung der Reflexaction des Gaumensegels wurde nicht bemerkt.

Versuch VI.

Gabe 6,5 Grm. **H. H.** Mittagessen 12 1/2 Uhr. Kaffee 2 Uhr 45 Min.
3 h — m Temp. 37,2. Puls 72. Ganze Portion wird genommen.
3 h 30 m Puls 64.
4 h — m Temp. 36,8. Puls 64.
4 h 30 m Puls 60.
5 h — m Temp. 36,8. Puls 60.
5 h 30 m Puls 64. Keine Müdigkeit. Reflexthätigkeit des Gaumens erhalten.

Versuch VII.

Gabe 6,5 Grm. **M. F.** Mittagessen 12 1/2 Uhr.
3 h — m Temp. 37,1. Puls 74. Die ganze Lösung wird auf einmal getrunken.
3 h 30 m Puls 68.
4 h — m Temp. 36,7. Puls 58.
4 h 30 m Puls 56, klein.
5 h — m Temp. 36,8. Puls 60.
5 h 30 m Puls 62. Keine Schläfrigkeit und Herabsetzung des Reflexes bemerkt.

Versuch VIII.

Gabe 6,5 Grm. **O. S.** Mittagessen 12 1/2 Uhr. Kaffee 2 Uhr 45 Min.
3 h — m Temp. 37,2. Puls 80. Ganze Portion.
3 h 30 m Puls 70.
4 h — m Temp. 36,8. Puls 64.
4 h 30 m Puls 60. Keine Müdigkeit. Gaumen reagirt auf Berührung.
5 h — m Temp. 36,9. Puls 62.
5 h 30 m Puls 64.

Versuche mit Bromnatrium.

Versuch I.

Gabe 8,5 Grm. **G. P.**, Stud. med. 1 1/2 Uhr Mittagessen.
2 h 35 m Temp. 37,0. Puls 90. Etwa die Hälfte der Lösung wird getrunken.
2 h 45 m Der Rest wird getrunken. Ructus.
3 h 15 m Puls 86. Gefühl von Muskelermüdung.
3 h 45 m Temp. 37,2. Puls 90. Mehrfaches Gähnen. Gefühl von Abspannung. Gaumen reagirt auf Berührung.
4 h 30 m Puls 90. Anwandlung von Schläfrigkeit.
5 h — m Temp. 37,3. Puls 88. Müdigkeit. Berührung des Gaumensegels weniger empfindlich und keine Reflexnausea.
5 h 30 m Puls 88.

Versuch II.

Gabe 8,5 Grm. **G. E.**, Cand. med. Mittagessen 2 Uhr.
2 h 55 m Temperatur 37,0. Puls 80. Etwa die Hälfte wird genommen.
3 h — m Der Rest getrunken.
3 h 15 m Puls 82.
4 h — m Temp. 37,2. Puls 86. Gefühl von Müdigkeit.
4 h 30 m Puls 84. Müdigkeit besteht fort. Gaumen reflexlos.
5 h — m Temp. 37,2. Puls 78.
5 h 30 m Puls 80.

Versuch III.

Gabe 8,5 Grm. Nach $7^1/_2$stündlichem Schlaf, leichtem Frühstück und einem Spaziergang von $^1/_2$ Stunde wird

8 h 25 m bei Temp. 36,7, Puls 80, etwa die Hälfte genommen.
8 h 30 m Der Rest genommen.
9 h — m Puls 76. Leichter Stirnkopfschmerz, weicher Stuhlgang.
9 h 30 m Temp. 36,8. Puls 76. Gefühl von Abspannung. Gaumen ohne Reflex bei Berührung.
10 h — m Puls 74. Müdigkeit, Gedankenschärfe herabgesetzt.
10 h 30 m Temp. 36,8. Puls 78.
11 h — m Puls 80.

Versuch IV.

Gabe 12,75 Grm. Nach 8stündlichem Schlaf und leichtem Frühstück, Spaziergang von $^1/_2$ Stunde.

7 h 55 m Temp. 36,8. Puls 80. Die Hälfte genommen.
8 h — m Der Rest genommen.
8 h 30 m Puls 74. Leichter Kopfschmerz. Schwere der Augenlider.
9 h — m Temp. 36,6. Puls 68. Berührung des Gaumens ohne Reaction und Empfindung. Gefühl von Abspannung und Müdigkeit.
9 h 30 m Puls 66. Weicher Stuhlgang.
10 h — m Temp. 36,7. Puls 66.
10 h 30 m Puls 68.
11 h — m Temp. 36,7. Puls 68. Müdigkeit besteht fort, Gaumen noch völlig anästhetisch, Sprache verlangsamt, Schwerfälligkeit in der Combination der Gedanken.
11 h 30 m Puls 70.
1 h — m Nach einem Seebade Frühstück mit Biergenuss. Puls 78.

4 Tage später findet sich auf Stirn und Wangen eine nicht sehr bedeutende Akneeruption.

Versuch V.

Gabe 8,5 Grm. Mittagessen $1^1/_2$ Uhr. Kaffee 2 Uhr.

4 h — m Temp. 37,4. Puls 80. Die ganze Lösung wird genommen.
4 h 30 m Puls 80.
5 h — m Temp. 37,4. Puls 76. Abspannung, Gedankenschärfe herabgesetzt.
5 h 30 m Puls 74. Gaumen reflexlos.
6 h — m Temp. 37,5. Puls 74.
6 h 30 m Puls 78.

4 Tage später zeigten sich im unteren Theile des Gesichtes und auf den Armen einzelne Aknepusteln mit rothem Hof.

Versuch VI.

Gabe 8,5 Grm. H. H. Mittagessen $12^1/_4$ Uhr. Kaffee 2 Uhr 45 Min.

3 h — m Temp. 37,2. Puls 72. Ganze Portion wird genommen.
3 h 30 m Puls 68.
4 h — m Temp. 37,2. Puls 68. Keine Nausea bei Berührung des Gaumens.
5 h — m Temp. 37,4. Puls 68.
5 h 30 m Puls 70.

Versuch VII.

Gabe 8,5 Grm. M. F. Mittagessen 12 1/4 Uhr. Kaffee 2 Uhr 45 Min.

3 h — m Temp. 37,0. Puls 76. Ganze Lösung getrunken.
3 h 30 m Puls 74.
4 h — m Temp. 37,1. Puls 74. Geringer Grad von Ermüdung.
4 h 30 m Puls 72. Gaumen bei Berührung reflexlos.
5 h — m Temp. 37,2. Puls 74.
5 h 30 m Puls 76.

Versuch VIII.

Gabe 8,5 Grm. O. S. Mittagessen 12 1/4 Uhr. Kaffee 2 Uhr 45 Min.

3 h — m Temp. 37,0. Puls 74. Ganze Portion.
3 h 30 m Puls 80.
4 h — m Temp. 37,2. Puls 74. Kein besonderer Grad von Ermüdung.
4 h 30 m Puls 74. Reflexlosigkeit des Gaumensegels.
5 h — m Tem. 37,3. Puls 74.
5 h 30 m Puls 72.

Diese Versuche bedürfen kaum des Commentars mehr. *Die Wirkungen, welche Chlorkalium und Bromnatrium auf den Organismus ausüben, sind im Bromkalium vereinigt,* und es muss demnach jedem Elemente ein besonderer Theil der verschiedenen Wirkungen zuerkannt werden.

Zuerst geht aus diesen Versuchen hervor, dass der Einfluss auf das Herz, also auch auf die Temperatur und die Respiration, im Bromkalium fast ausschliesslich dem *Kaliumcomponenten* zukommt. Fast ausschliesslich sage ich, weil auch in den Versuchen mit Bromnatrium (namentlich in Versuch IV.) ein Sinken der Pulsfrequenz sich bemerkbar macht. Dieses kann nicht auf den Natriumgehalt zurückgeführt werden, weil nach Guttmann, Podcopaew u. A. Natronsalze wohl Muskelschwäche und Muskelzuckungen, lange Agonie und Convulsionen in toxischen Dosen herbeiführen; aber keine Pulsverlangsamung. Diese Wirkung muss man also wohl auf Rechnung des Broms setzen, das nach Steinauer ja schliesslich Abnahme der Herzfrequenz bewirkt.

Ferner gehört die Lähmung der Muskeln und Nerven, die der letzteren vom Centrum ausgehend, dem Kalium allein an, wie die beiden folgenden Versuche zur Genüge beweisen.

3 h 50 m	Einem mittelgrossen Frosch wird nach Freipräparirung des Nerv. ischiad. eine feste Ligatur um das linke Hinterbein gelegt und 0,3 Grm. der KCl-Lösung in den Bauch injicirt.	Einem Frosch gleicher Grösse, der ebenso behandelt ist, wird 0,3 Grm. der NaBrlösung in den Bauch gespritzt.
4 h — m	Hinterbeine schlaff. Reagirt auf Kneifen, bleibt auf dem Rücken liegen. Athmung sistirt.	Sitzt aufrecht, springt und athmet lebhaft.

4 h 5 m	Zuckungen.	
4 h 10 m	Vorderbeine ausgestreckt, werden auf Kneifen bewegt.	
4 h 15 m		Liegt auf dem Bauch mit geschlossenen Augen, erwacht wieder auf Anstossen, fällt aber bald wieder zusammen und schliesst die Augen.
4 h 20 m	Section: Herz bewegt sich sehr langsam.	Section: Herz bewegt sich rhythmisch.

(In den Pausen werden die Frösche mit feuchtem Fliespapier bedeckt. Prüfung der Erregbarkeit mit dem du Bois-Reymond'schen Apparat wie bei den Versuchen S. 29.)

	Unterb. l. Extr. Nerv.	Musk.	Freie r. Extr. Nerv.	Musk.	Unterb. l. Extr. Nerv.	Musk.	Freie r. Extr. Nerv.	Musk.
5 h — m	58 Cm.	25 Cm.	60 Cm.	23 Cm.	80 Cm.	30 Cm.	90 Cm.	34 Cm.
5 h 30 m	58 „	24 „	60 „	21 „	78 „	30 „	90 „	34 „
6 h — m	60 „	23 „	55 „	20 „	78 „	30 „	90 „	32 „
6 h 30 m	48 „	23 „	46 „	14 „	70 „	28 „	80 „	32 „
7 h — m	26 „	22 „	22 „	12 „	65 „	28 „	80 „	32 „
7 h 30 m	5 „	10 „	— „	5 „	63 „	27 „	75 „	30 „
8 h — m	— „	6 „	— „	— „	63 „	27 „	75 „	28 „

Fiel dagegen schon bei den Menschenversuchen auf, dass durch Chlorkalium die Reflexerregbarkeit des Gaumens nicht herabgesetzt werden konnte, was jedesmal durch Natrium bromatum erreicht wurde, so musste man sich wundern, dass dieses Resultat mit dem von **Meihuizen** im gänzlichen Widerspruch steht, aber die folgenden Versuche, von denen ich je zwei wiedergegeben habe, zeigen aufs deutlichste, dass meine Versuchsobjecte und ich uns nicht getäuscht hatten.

Versuche mit KCl.

I.

Einem mittelgrossen Frosch wird die Med. obl. durchschnitten, derselbe am Oberkiefer aufgehängt und die Reflexe durch verdünnte Schwefelsäure hervorgerufen. Er zog um 11 Uhr die Füsse nach 10 Metronomschlägen (auf 120 in der Min. gestellt) heraus. Dann wurden 0,2 Grm. der KCl-Lösung in den Bauch gespritzt. Er zog die Füsse heraus:

11 h 5 m	nach	10	Metronomschl.
11 h 10 m	„	10	„
11 h 15 m	„	10	„

II.

Ein ebenso grosser Frosch, ebenso behandelt, der nach 6 Metronomschlägen die Füsse aus der Schwefelsäure herauszieht, erhält 3 Uhr 30 Min. 0,2 Grm. der KCl-Lösung in den Bauch gespritzt. Er zieht die Füsse heraus:

3 h 35 m	nach	7	Metronomschl.
3 h 40 m	„	6	„
3 h 45 m	„	6	„

11 h 20 m nach 10 Metronomschl.
11 h 25 m „ 12 „
11 h 30 m „ 12 „
11 h 35 m „ 12 „
11 h 40 m „ 12 „

Section: Das Herz schlägt noch, nach Betupfen mit KCl-Lösung tritt erst Verlangsamung, dann Stillstand ein.

3 h 50 m nach 6 Metronomschl.
3 h 55 m „ 6 „
4 h — m „ 6 „
4 h 5 m „ 6 „
4 h 10 m „ 6 „
4 h 15 m „ 6 „

Dasselbe Verhalten bei der Section wie beim ersten Frosch.

Versuche mit NaBr.

I.

Einem mittelgrossen Frosch, ebenso behandelt wie in den Versuchen mit KCl, der nach 8 Metronomschlägen die Füsse aus der Schwefelsäure herauszieht, wird 9 Uhr 55 Min. 0,2 Grm. der NaBr lösung in den Bauch injicirt. Die Füsse werden herausgezogen:

10 h — m nach 10
10 h 5 m „ 14.
10 h 10 m „ 16.
10 h 15 m „ 22.
10 h 20 m „ 26.
10 h 25 m „ 36.
10 h 30 m „ 48, langsam, wenn die ganze Extremität eingetaucht wird.
10 h 35 m auf 100 nur der l. Fuss, während das r. Bein herunterhängt.
10 h 40 m nach 200 keine Bewegung.

Section: Herz bewegt sich noch, auch nach Beträuflung mit der NaBr-lösung mehrere Stunden fort.

II.

Ein Frosch von gleicher Grösse wird ebenso behandelt und zieht um 4 Uhr die Füsse nach 8 Metronomschlägen aus der Flüssigkeit heraus, nachdem ihm aber 0,2 Grm. der NaBr-lösung in den Bauch gespritzt sind:

4 h 5 m nach 16.
4 h 10 m „ 36.
4 h 15 m „ 68.
4 h 20 m „ 80.
4 h 25 m „ 104, langsam.
4 h 30 m „ 160, nach Eintauchen der ganzen Extremität.
4 h 35 m gar nicht mehr.

Section: Dasselbe Verhalten wie bei Versuch I.

Dieses Resultat ist zu eclatant, als dass irgend ein Zweifel bestehen bleiben könnte, *dass die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit auf Rechnung des Bromcomponenten im KBr, wie im NaBr zu setzen sei.* Tritt nach Kalisalzen eine Lähmung des Reflexes ein, so muss man diese wohl durch Absterben der Nerven und Muskeln erklären.

Auch die *cerebralen Erscheinungen* treten nur nach Aufnahme *von Natrium bromatum* auf, während sie nach Chlorkalium gänzlich fehlen. Es ist auch in dieser Versuchsreihe der Beweis geliefert, dass die Müdigkeit und das Gefühl von Abspannung nicht abhängig ist von der subnormalen Blutfülle des Gehirns, die ja durch Kalium

bewirkt wird, sondern durch die Wirkung des Brom auf die Centralganglien und zwar nach den subjectiven Empfindungen, die wir nach der Einnahme der Bromsalze hatten, durch Herabsetzung der Gehirnreflexe. Hat ja doch auch Stark bei einer geisteskranken Epileptischen dieselben Intoxicationserscheinungen nach Bromnatriumgebrauch gesehen, wie dieselbe nach längerer Medication mit Bromkalium darbot, und zwar fielen diese sämmtlich in die cerebrale Sphäre; „die Kranke wurde mehr und mehr benommen, stuporös, konnte nicht mehr arbeiten, fand sich nicht mehr zurecht, die Sprache war erschwert u. s. w.

Das *Exanthem* wird, wie aus den Experimenten mit NaBr hervorgeht, wenigstens zum grössten Theil *durch Brom* veranlasst. Mag es nun Zufall sein, oder der Umstand die Schuld tragen, dass ich Bromkalium vor Bromnatrium genommen habe und dadurch, wie namentlich Stark hervorhebt, die Disposition zu der Akneeruption verringert wurde, — einmal (Versuch III) fehlte die Hautaffection nach Aufnahme von Bromnatrium ganz, während die beiden anderen Male dieselbe eintrat, aber in geringerer Ausdehnung und Intensität, als nach Einverleibung von Bromkalium. Oder ist es vielleicht gerade die Kaliumverbindung des Broms, welche den Ausbruch der Akne und der anderen Bromausschläge besonders begünstigt? — dies zu entscheiden überlasse ich Anderen.

Der Bromismus wird, soweit er sich auf die cerebralen und nervösen Elemente erstreckt, dem Brom allein zuzuschreiben sein, dagegen werden die Anämie und die motorischen Störungen doch wohl von der Vergiftung mit Kalium abhängen.

Aus dem Vorhergesagten geht also hervor, *dass die physiologischen Wirkungen des Bromkalium mit den Wirkungen der anderen Kaliumsalze nicht identisch sind*, sondern, dass ein Theil derselben dem Brom zukommt. Es wird durch Kalium bewirkt: die Lähmung des Herzmuskels, resp. der Herzganglien und in Folge davon Verlangsamung der Respiration und Erniedrigung der Temperatur, ferner Lähmung der Nerven und zwar vom Centrum ausgehend, und endlich Lähmung der Muskeln. Dagegen bewirkt Brom centrale Lähmung der Verbindungsfasern zwischen den sensitiven einerseits und den motorischen und sensoriellen Ganglien andererseits, wenigstens zum grössten Theil das Exanthem, und im geringen Maasse eine Verlangsamung der Herzaction.

Aber wie sollen wir uns *die therapeutische Wirkung des Bromkalium* erklären? So lange uns die Physiologen und Anatomen noch

die exacte Antwort schuldig geblieben sind auf die Frage, welche Veränderungen des Centralnervensystems und speciell der Nervensubstanz der Epilepsie und den anderen durch Bromkalium heilbaren Krankheiten zu Grunde liegen, oder durch sie herbeigeführt werden, so lange werden auch die Therapeuten nicht im Stande sein anzugeben, welche Vorgänge es sind, mittelst welcher die gesetzten Veränderungen bei der Heilung durch dieses auf rein empirischem Wege gefundene Heilmittel beseitigt werden. Das Wesen der Wirkung des Bromkalium etwa in einer Contraction der kleinen Gefässe, der dadurch verminderten Zufuhr von Blut zum Gehirn und einer Rückbildung der von Schroeder van der Kolk gefundenen Ektasie der Capillaren in der Medulla oblongata zu suchen, ist nicht erlaubt, 1) weil in meinen Versuchen eine Verengerung der kleinen Gefässe als Theilerscheinung der Wirkung des Bromkalium gar nicht nachgewiesen werden konnte, 2) weil Otto, Stark u. A. auch manche Heilungen von Epilepsie durch Bromnatrium, dem eine solche Wirkung auf die Gefässe sicher nicht zukommt, beobachteten, und 3) weil mit der Ektasie der Capillaren in der Medulla oblongata wohl eine Folge der Epilepsie (Schroeder van der Kolk) beseitigt würde, nicht aber die eigentliche, ursprüngliche Ursache. Es kann wohl auch nicht, worauf Voisin u. A. hinauswollen, allein die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit durch Kalium bromatum sein, was die Epilepsie heilt; denn es könnte damit wohl der einzelne Anfall beseitigt, es könnte für die Zeit des Gebrauches des Mittels durch Aufhebung der Anfälle die Krankheit latent werden, aber eine wirkliche Heilung derselben über die Dauer der Anwendung des Medicaments hinaus wäre dadurch nicht erklärt. Man muss vielmehr für die Fälle wirklicher Heilung annehmen, dass eine moleculare Veränderung im verlängerten Mark und der Hirnsubstanz — in den Hirnzellen und deren Verbindungsfasern — zumal dem Pons, in dessen Anhäufung von Ganglienzellen Nothnagel den Sitz des Krampfcentrums gefunden hat, durch Bromkalium vor sich geht, welche das Zustandekommen der Anfälle verhütet, aber auch die Veränderungen aufhebt, welche fortbestehend, immer wieder den Ausgangspunkt für die Anregung neuer Anfälle werden würden. Und, wenn wir annehmen müssen, dass bei supponirter Prädisposition für Fallsucht der erste, oft durch äussere Einflüsse ausgelöste Anfall solche moleculare Veränderungen in der Nervensubstanz hervorbringt, welche, durch eine Reihe folgender Anfälle gesteigert und stabil geworden, das Habituellwerden der Krankheit bedingen und bezeichnen, so dürfen wir wohl schliessen, dass das Bromkalium bei längerem Gebrauche im Stande ist, unter

gewissen günstigen Bedingungen, deren Wesen uns freilich nicht bekannt ist, zum Theil dadurch, dass es die Anfälle aufhebt, jene molecularen Veränderungen allmählich wieder rückgängig zu machen und die Nervensubstanz in den in Frage kommenden Centren wieder zu dem Zustand molecularer Zusammensetzung zurückzuführen, welcher vor dem ersten Anfall bestand.

Aber nicht allein im Centrum geht eine Veränderung vor sich, auch in den peripheren Nerven macht der Einfluss des Kalium bromatum sich geltend. Namentlich gibt es eine besondere Affection der peripheren Nerven, in der sich das Salz als vorzügliches Remedium, fast als Specificum, erwiesen hat, worauf ich zum Schlusse aufmerksam machen wollte. Ich meine nämlich die einseitigen Trigeminusneuralgien. In der Literatur finde ich wunderbarerweise hierauf bezügliche Angaben nur von Anstie (69), der aber auch nur ganz allgemein auf die Neurosen hindeutet, und von Gubler (16) und Vigouroux (17), welche bei Neuralgien in Folge von Ueberreizung des Gehirns, durch Bromkalium günstige Erfolge sahen, während Erb[1]) wohl das Kalium bromatum als Specificum gegen Neuralgien bei Besprechung der allgemeinen Therapie erwähnt (nach Anstie), aber bei der speciellen Angabe der Therapie der Trigeminusneuralgie dasselbe gar nicht berücksichtigt. Natürlich spreche ich hier nicht von den so äusserst schmerzhaften continuirlichen Prosopalgien, wie sie in Folge von Neubildungen am Trigeminus, Knochenwucherungen und anderen äusseren Ursachen auftreten; gegen diese ist allein noch — aber leider meistens nur vorübergehend — vom Messer des Chirurgen Hülfe zu erwarten, ebenso wenig von den Neuralgien, welche als larvirte Form der Intermittens so häufig den ersten Ast des Trigeminus betreffen und gegen welche Chinin oder Arsenik die besten Heilmittel sind. Ich spreche nur von den Quintusneuralgien, welche bald nur in einem, bald in sämmtlichen Aesten desselben idiopathisch, und zwar ohne bestimmten Typus intermittirend, mit ganz schmerzfreien Intervallen, besonders häufig bei chlorotischen und anämischen Personen auftreten oder nach der Extraction eines cariösen Zahnes zurückbleiben u. s. w. Hierbei sind durchaus nicht die bei Epilepsie angewandten hohen Dosen nothwendig und namentlich genügt meistens eine sehr kurze Dauer der Anwendung, — unschätzbare Vortheile, da die Gefahr des Bromismus dabei um so geringer ist. Herr Prof. Edlefsen, dem ein grosses Material zur Verfügung steht, beobachtete Fälle, wo Bromkalium dieses lästige

1) Krankheiten des Nervensystems. v. Ziemssen's Handbuch der speciellen Pathol. u. Therapie. Bd. XII. 1.

Leiden in unglaublich kurzer Zeit vollständig heilte (wo z. B. drei Esslöffel einer Lösung von 20 auf 180 genügten, um die Schmerzen vollständig zu beseitigen), und auch ich habe Gelegenheit gehabt, einen Fall zu beobachten, wo schon vor mehr als 6 Jahren intermittirend stechende Schmerzen im Bereiche des ersten Quintusastes aufzutreten pflegten. Hier wurde bei jeder neuen Attacke meistens nur eine einmalige Dosis von etwa 5 Grm. Bromkalium genommen und dadurch schon bewirkt, dass nicht allein die Dauer des Affectes bedeutend abgekürzt wurde, sondern auch die einzelnen Anfälle in immer grösseren Zwischenräumen auftraten.

Am Schlusse erfülle ich noch die angenehme Pflicht, gegen meine hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Hensen für seine praktischen Anweisungen und seine thätige Hülfe bei den Thierversuchen, sowie Herrn Prof. Edlefsen für seine bereitwillige und freundliche Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit auch an diesem Orte meinem tiefgefühlten Danke Ausdruck zu geben.

Literaturverzeichniss.

1828. 1. Desorgues, Journ. de Chim. méd. Avril. (Ref. in Dierbach, Neueste Entdeckungen in der Materia medica. 1837.) — **1829.** 2. Barthez, De l'action de l'hydrobromate de potasse sur l'économie animale. Journ. de Chim. méd. Mai. (Ref. ebenda.) — **1833.** 3. Prieger, Casper's Wochenschr. für die gesammte Heilkunde. 57. Dec. — **1837.** 4. Pourché, Bull. de thérap. T. XIII. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 17. 1838.) — **1840.** 5. Graf, De Kalii bromatii efficacitate interna. Diss.-inaug. Lipsiae. — **1842.** 6. Scharlau, Casper's Wochenschrift für die ges. Heilkunde. 27. — 1842. 7. Glover, Edinb. med. and surg. Journ. July. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 42. 1844.) — **1847.** 8. A. v. Graefe, De Bromo eiusque praecipuis praeparatis. Diss. inaug. Berol. — **1850.** 9. Puche, L'Union méd. 3. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 66. 1850.) — 1850. 10. Rames, Revue méd. chir. Mai. (Ref. ebenda.) — 1850. 11. Huette, Gaz. méd. de Paris. Juin 23. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 69. 1851.) — **1854.** 12. Thielmann, Med. Ztg. Russlands. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 83. 1854.) — **1862.** 13. Th. u. A. Husemann, Handbuch der Toxikologie. — **1864.** 14. Henry Behrend, On the action of the Bromide of potassium in inducing sleep. Lancet. Mai 28. — 1864. 15. Vigouroux, Du traitement de certaines formes de l'épilepsie ou d'hystérie par le bromure de potassium. Gaz. des hôpitaux. — 1864. 16. Gubler, Puissance sédative du bromure de potassium. Bull. de thérap. T. LXVII. Juillet 15 et 30. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 125. 1865.) — 1864. 17. Vigouroux, Utilité du bromure de potassium dans le nervosisme. Bull. de thérap. T. LXVII. Sept. 15. (Ref. ebenda.) — **1866.** 18. Marcq, Observation de bromisme. L'Union méd. Juin 16. — 1866. 19. Sales-Girons, Observation de bromisme à la suite de quelques inspirations de solution de brome pulvérisé. Rev. méd. Juin 30. — 1866.

20. Drysdale, Brit. med. Journ. July 14. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 132. 1866.) — 1866. 21. Voisin, Recherches cliniques sur le traitement de l'épilepsie par le bromure de potassium. Bull. de thérap. T. LXXI. 145. Août 15 et 30. — **1867.** 22. Reynolds, The medical Times. Janvier 12. — 1867. 23. Eulenburg und Guttmann, Ueber die physiologische Wirkung des Bromkalium. Virchow's Archiv. 41. — 1867. 24. Hitzig, Zur Physiologie der Wirkung des Kalium bromatum. Berl. klin. Wochenschr. 19. — 1867. 25. Laborde, Sur l'action physiologique du bromure de potassium. Compt. rend. T. LXV. 2. (Ref. in Virchow's Jahresber. 1867.) — 1867. 26. Erlenmeyer, Bromkalium bei Nervenkrankheiten. Correspondenzblatt für Psychiatrie 19 u. 20. — 1867. 27. Binz, Berliner klin. Wochenschrift 22. — 1867. 28. Voisin, De l'influence du bromure de potassium sur la force excitomotrice de la moelle. Ann. méd. psychol. Juillet. — 1867. 29. Martin-Damourette et Pelvet, Étude expérimentale sur l'action physiologique du bromure de potassium. Bull. gén. de thérap. T. LXXIII. Sept. 30., Oct. 15. (Ref. in Virchow's Jahresb. 1867.) — 1867. 30. Gasselin, Du brome et des bromures. Thèse IV. de Paris. — **1868.** 31. Lewitzky, Ueber die Wirkung des Bromkalium auf das Nervensystem. Virchow's Archiv. 45. — 1868. 32. Pletzer, Bromkalium, das Specificum der Neuzeit. Deutsche Klinik. 10. — 1868. 33. Rabuteau, Recherches sur les métamorphoses et le mode de l'émination que présentent l'acide bromique et les bromates, introduits dans l'organisme. Gaz. hebd. de méd. 17. — 1868. 34. Bill, Experimental researches into the action and therapeutical value of bromide of potassium. Amer. Journ. of med. science. July. — 1868. 35. Rabuteau, Recherches sur l'émination des bromures. Gaz. hebd. de méd. 37. — 1868. 36. W. Sander, Ueber die therapeutische Anwendung des Brom- und Chlorkalium bei Epileptikern. Centralblatt für die med. Wissenschaften. 52. — 1868. 37. Voisin, Des éruptions cutanées causées par l'usage interne de bromure de potassium. Gaz. des hôpit. Dec. 31. — **1869.** 38. Sander, Bull. gén. de thérap. T. LXXVI. Févr. 15. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 143. 1869.) — 1869. 39. Fronmüller, Klin. Studien über die schlafmachende Wirkung narkotischer Arzneimittel. Erlangen. — 1869. 40. Gatumeau, Quelques généralités sur le bromure de potassium. Thèse. Montpellier IV. (Ref. in Virchow's Jahresber. 1869.) — 1869. 41. Saib-Mehmed, Du bromure de potassium. Thèse. Paris IV. (Ref. ebenda.) — 1869. 42. Zäpfel, De l'action physiologique et thérapeutique du bromure de potassium. Thèse. Paris. IV. (Ref. ebenda.) — 1869. 43. Purser, On the physiological action of bromide of potassium. Dublin. Quart. Journ. May. (Ref. ebenda.) — 1869. 44. Rabuteau, Des variations de l'urée sons l'influence du bromure de potassium. Gaz. méd. de Paris. 29. (Ref. eben..:). — 1869. 45. Caigniet, Journ. de Chim. et de Pharm. (Ref. in Zeitschrift f. analyt. Chemie von Fresenius. 9. Jahrgang. 1870.) — 1869. 46. Clouston, Amer. Journ. of med. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 145. 1870.) — 1869. 47. Saison, Du bromure de potassium et de son antagonisme avec le strychnine. Paris. VIII. (Ref. in Virchow's Jahresber. 1869.) — 1869. 48. Laborde, Recherches expérimentales sur l'action physiologique et thérapeutique de potassium et du bromure de potassium

en particulier. Gaz. méd. de Paris. 39, 42, 45, 49, 52. (Ref. ebenda.) — **1870.** 49. Alling, Bull. gén. de thérap. Avril 30. — 1870. 50. Steinauer, Ueber das Bromalhydrat und seine Wirkung auf den thierischen und menschlichen Organismus. Virchow's Archiv. 50. 2. — 1870. 51. Decaisne, De la part, qui revient au brome dans l'action thérapeutique des bromures. Compt. rend. LXX. 17. (Ref. in Virchow's Jahresber. 1870.) — **1871.** 52. Voisin, Ann. méd. psych. 5. Sér. V. Mars. — 1871. 53. Falret, Ann. méd. psych. 5. Sér. V. Mars. — 1871. 54. Lutz, Einige Bemerkungen zur Wirkung des Bromkalium. Berliner klin. Wochenschrift. 18. — 1871. 55. Schouten, Ueber die physiologische Wirkung des Bromkalium. Arch. der Heilkunde. II. — **1872.** 56. Amburger, Zur Kritik der schlafmachenden Wirkung des Bromkalium. Inaug.-Diss. Dorpat. — 1872. 57. Anstie, Neuralgie and Diseases, that resemble it. — 1872. 58. Nicol und Mossop, Brit. Rev. L. (No. 99.) July. (Ref. in Schmidt's Jahrb. 156. 1872.) — 1872. 59. Luithlen, Vortrag über Bromkalium. Würtemb. med. Correspondenzblatt. 34. — 1872. 60. Clarke and Amory, The physiological and therapeutical action of the bromide of potassium and bromide of ammonium. Boston 1872. 176 pag. Trad. par Labadie-Lagrave. Gaz. hebd. de méd. Sér. 2. IX. 40, 41, 43, 44. (Ref. in Virchow's Jahresber. 1872.) — **1873.** 61. Voisin, Etude historique et thérapeutique sur le bromure de potassium. Arch. gén. de méd. Janv. et Févr. — 1873. 62. J. Neumann, Ueber die krankhaften Erscheinungen, welche in Folge des inneren Gebrauches von Bromkali an der Haut des Menschen entstehen. Wiener med. Wochenschrift 6. — 1873. 63. Morton, On certain risks attending the use of bromide of potassium. Glasgow med. Journ. Febr. (Ref. in Virchow's Jahresber. 1873.) — 1873. 64. Steinauer, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Brompräparate. Virchow's Archiv. 59. 1. — 1873. 65. Meihuizen, Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks. Archiv f. d. ges. Physiologie. Bd. 7. Heft 4 u. 5. — 1873. 66. Hollis, The value of sodic bromide in nervous affections. Practitioner. Aug. (Ref. in Virchow's Jahresber. 1873.) — 1873. 67. Binz, Die therapeutische Verwendung des Bromkalium. Deutsche Klinik. 48. — 1873. 68. J. Neumann, Ueber Bromausschläge. Anzeiger der Gesellschaft der Aerzte in Wien. 30. Dec. 4. — **1874.** 69. Anstie, The english standpoint respecting the value of bromide of potassium. Practitioner. Jan. 19. (Ref. in Virchow's Jahresber. 1874.) — 1874. 70. Binz, Grundzüge der Arzneimittellehre. — 1874. 71. Nothnagel, Handbuch der Arzneimittellehre. — 1874. 72. Otto, Ueber Bromkalium als Mittel gegen Epilepsie. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten. V. Bd. I. Heft. — 1874. 73. Stark, Beobachtungen über die Wirkungen des Bromkalium bei geisteskranken Epileptikern. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie. XXXI. 3. — 1874. 74. Hager, Commentar zur Pharmacopoea Germanica. Bd. II. — 1874. 75. Veiel, Ueber Bromkalium-Akne. Vierteljahrsschrift für Dermatologie und Syphilis. — **1875.** 76. Th. Husemann, Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. Bd. II. — 1875. 77. Voisin, De l'emploi de bromure de potassium dans les maladies nerveuses. Mémoire couronné par l'académie de médicine.

II.

Kälte als Reflexreiz.

Von

Dr. Freusberg.

In meiner Arbeit „Ueber die Erregung und Hemmung der Thätigkeit der nervösen Centralorgane“ [1]) erwähnte ich [2]) einen von Tarchanoff zuerst beschriebenen Versuch, der darin besteht, dass der Rumpf eines decapitirten Frosches oder auch nur der Vorderkörper bis zum Schultergürtel in Eis eingepackt wird: man beobachtet hierbei eine enorme Steigerung der Reflexerregbarkeit der Hinterextremitäten. Ich hatte diese Erscheinung, den in genannter Arbeit des Näheren durchgeführten Gesetzen über das Verhalten gleichzeitig einwirkender verschiedener Reize entsprechend, so gedeutet: der heftige Kältereiz, der auf die Haut des Rumpfes einwirkt, breitet sich von den zunächst ergriffenen Centren, von den mit der betreffenden Hautstelle in directer sensibler Verbindung stehenden Rückenmarksabschnitten weithin innerhalb des Centralorganes aus, so dass auch entferntere motorische Innervationsherde in eine sozusagen latente Erregung versetzt werden; gesellt sich zu dieser vom Vorderkörper her zugeführten Erregung der Innervationscentren für die Hinterextremitäten, einem Erregungszustand, der für sich allein noch nicht hinreichen mag, Reflexbewegungen der Hinterbeine hervorzurufen, eine zweite Erregung in Folge sensibler Reizung der Hinterextremitäten selbst hinzu, so summiren sich die Wirkungen, die dem letzteren Reiz entsprechenden Reflexbewegungen fallen verstärkt aus. Ich führte also diesen Versuch an als einen der Fälle, in welchen die Steigerung der Reflexerregbarkeit sich auflösen lässt und besteht in der Summirung der Wirkungen zweier verschiedener sensibler Reize.

---

1) Pflüger's Arch. X. 2) S. 181.

Herr Tarchanoff, der diesen Versuch zuerst angegeben, wandte sich in einer in der Société de biologie in Paris gemachten Mittheilung [1]) gegen diese Erklärung. Als Gegengründe machte er geltend: erstens, dass eine protrahirte Eisapplication auf die Haut anästhesirend wirken müsse und deshalb nicht der Ausgangspunkt sensibler Reizung sein könne; zweitens, dass beim verbluteten Frosch die Eisapplication jene hochgradige Steigerung der Reflexerregbarkeit der nicht abgekühlten Hinterextremitäten nicht hervorbringe; aus letzterem Umstande folge, dass eine durch die Abkühlung bewirkte Aenderung der Blutbeschaffenheit hier verantwortlich zu machen sei. Als solche glaubte er, da er bei kältestarren Fröschen das Blut hellroth fand, einen Mehrgehalt des Blutes an Sauerstoff (wegen Verminderung der Oxydationsvorgänge) annehmen zu müssen. — Ich erwähne noch, dass Tarchanoff in einer späteren Mittheilung [2]) sich überzeugt hatte, dass ein Ueberreichthum des Blutes an Sauerstoff im Gegentheil die Reflexerregbarkeit des Centralorganes herabsetzt; seine neue Erklärung, dass ein Mindergehalt des Blutes an Kohlensäure, hervorgerufen durch Abkühlung des Thieres, das reflexsteigernde Moment sei, ist nicht glücklicher.

Gerade die Ansammlung und Zurückhaltung von Stoffwechselproducten bildet einen Reiz für die nervösen Centralorgane. Ich habe in erwähnter Arbeit besprochen, dass die besonders starke Reizwirkung dieser Stoffwechselproducte auf die automatischen — und nicht auf specifische reflexhemmende — Centren der Medulla oblongata die minder starke Reizwirkung auf die anderen centralen Theile, speciell auf die motorischen Centren des Rückenmarks maskirt, ihr Deutlichwerden hemmt. Das von der Medulla oblongata isolirte Rückenmark (besonders des Warmblüters) bietet bei der Verblutung eine Steigerung der Reflexerregbarkeit; lässt man aber ein sonst unversehrtes Thier verbluten, so werden von der Medulla oblongata her die Reflexe des Rückenmarks gehemmt — von den in späteren Verblutungsstadien auftretenden Krämpfen kann hier abgesehen werden. Nun experimentirte Tarchanoff mit Fröschen mit intactem nervösem Centralorgan, ich mit Fröschen, denen durch einen feinen Einstich die Medulla oblongata vom Rückenmark getrennt war. Darum musste allerdings Tarchanoff bei verblutenden Thieren die Eiseinpackung nicht von der mächtigen reflexsteigernden Wirkung sehen; wirkten ja von dem verlängerten Mark her hemmende Ein-

1) Gazette médicale de Paris. 1875. No. 23.
2) Gazette médicale. 1875. No. 34.

flüsse. Mit der Beachtung dieses wichtigen Unterschiedes zwischen decapitirten und intacten Fröschen fällt der Grund hinweg, aus dem Tarchanoff auf Veränderungen des Blutes als reflexsteigernde Ursache im besprochenen Versuch recurriren zu müssen glaubte. — Seinen angedeuteten Irrthum in der näheren Präcisirung der verantwortlich gemachten Aenderung des Blutes brauche ich nicht weiter zu besprechen.

Ich komme zu dem anderen Einwand, den Tarchanoff erhebt, nämlich die Kälte wirke anästhesirend und bilde darum nicht den Ausgangspunkt sensibler Reizung. — Bei dem in Rede stehenden Versuche wird allerdings die Eiseinpackung bis zur Anästhesie der betroffenen Hautfläche fortgesetzt — und ein jetzt auf die Rückenhaut applicirter tactiler Reiz würde ebensowenig reflectorisch beantwortet werden, als die sensible Reizung einer durch Kälte anästhetisch gemachten Extremität Reflexe auslösen würde. — Indess die gesteigerte Reflexerregbarkeit stellt sich schon ein, bevor es zur Anästhesie der Rückenhaut kommt; sodann ist überhaupt diese Anästhesie gegen von Aussen kommende sensible Reize für unsern Versuch vollkommen irrelevant.

Bevor die Einwirkung intensiver Kälte eine Hautstelle anästhetisch macht, ist sie für dieselbe ein starker sensibler Reiz, für den intacten Organismus ein schmerzhafter Reiz, für das Rückenmark ein reflexauslösender Reiz (ausser bei langsamer, allmählicher Abkühlung). Der enthirnte Frosch reagirt auf die Eiseinpackung seines vorderen Rumpfabschnittes mit einigen Bewegungen der Vorder- und Hinterextremitäten; dann bleibt er, so lange nicht weitere sensible Reize stattfinden, bewegungslos in seiner Lage verharrend, und es stellt sich die Anästhesie der abgekühlten Hautfläche ein.

Herrscht nun aber an der anästhetischen Hautpartie ein Ruhezustand?

Die Kälte, in ihrer fortdauernden Einwirkung, wird das Bestreben haben, weiter in die Tiefe zu dringen, in die tiefen Schichten der Haut und darüber hinaus; ebenso wird sie nach der Flächenperipherie weiterschreiten. Die anästhesirte Partie ist ja nicht mit scharfer Grenze von dem übrigen Gewebe abgesetzt; in der ganzen Peripherie des vollständig anästhesirten Ausschnittes muss eine Uebergangszone existiren. In dieser besteht gleichsam ein beständiger Kampf zwischen der Kälte einerseits, die in weiterem Terrain Fuss zu fassen, immer mehr Gewebe in den Bereich ihrer erstarrenden, functionell lähmenden Wirkung zu ziehen strebt, und andererseits zwischen der Energie der von normaler oder selbst reflectorisch ver-

stärkter Blutzufuhr warmen und functionsfähig gehaltenen angrenzenden Theile mit ihren Nerven. Die Kälte wird, centralwärts dringend, immer neue Querschnitte der sensiblen Nerven ansprechen, und ebenso in der Flächenausbreitung. Und diese Schwankungen und Zustandsänderungen werden dem Centralorgan nothwendigerweise signalisirt. Dass dieses scheinbar unthätig bleibt, beweist Nichts dagegen. Die Zustandsschwankungen und Veränderungen an der Peripherie gehen zu wenig brüsk und in zu allmählicher Stufenfolge vor sich, als dass sie als reflexauslösende Reize sich bethätigen könnten — sie häufen sich im Centralorgan nur als latente Erregung an.

Für eine Reihe physiologischer und pathologischer Vorkommnisse sind ja ganz analoge Vorstellungen allgemein angenommen; so für das Auftreten der Menstruation, für die Entstehung von Krämpfen durch nervenzerrende Narben u. dgl. m. Hier sehen wir freilich die sich aus geringfügigen chronischen Reizen ansammelnde Erregung schliesslich ohne weiteres Zuthun explosiv entladen; solches habe ich allerdings bei der protrahirten Eisbepackung nicht gesehen; vielleicht tritt hier die Abkühlung des Blutes hindernd in den Weg. — Kurz, mir scheint die oben angegebene Erklärung statthaft und genügend, dass nämlich die protrahirte intensive Kältewirkung, auch nachdem die Nervenendigungen der Haut schon anästhetisch geworden, immerfort sensible, für sich wenig wirksame sensible Reize bildet, die in ihrer zeitlichen Summirung die Centralorgane des Nervensystems zu gesteigerter Reflexerregbarkeit und Energie anregen.

Die andere Ansicht, nämlich dass bei dem Versuch die Abkühlung des Blutes — entgegenstehend allgemeiner Ansicht — die Reflexsteigerung in ihrem Gefolge habe, prüfte ich noch in folgender Weise. Ich machte den Tarchanoff'schen Versuch bei Winterfröschen, die unmittelbar vorher mehrtägigem Frost ausgesetzt gewesen, im ungeheizten Raum von 5 °R. Es waren also Verhältnisse hergestellt und es war jedenfalls — ich war nicht in der Lage, Messungen anzustellen — eine so niedrige Bluttemperatur erreicht, wie sie durch partielle Eispackung bei den aus warmer Umgebung genommenen Fröschen kaum tiefer erzielt wird. Die Reflexerregbarkeit der Hinterextremitäten war eine geringe, sie steigerte sich durch Eiseinpackung des Vorderkörpers gewaltig, wenngleich nicht so enorm wie bei Sommerfröschen, für solche muss Eis ja ein sehr viel stärkerer Hautreiz wegen des grösseren Temperaturunterschiedes sein. Das Resultat dieses Versuches war vorauszusehen; er ergibt nur: dass sich keine Stütze findet für die Behauptung, dass die Abkühlung des Blutes die Reflexerregbarkeit erhöhe.

Man kann einwenden, beim Winterschlaf habe sich das nervöse Centralorgan adaptirt an das kalte Blut mit seinem veränderten Gehalt an Stoffwechselproducten und man könne sich vorstellen, dass nur die rasche Abkühlung und eine ihr entsprechende rasche chemische Aenderung des Blutes jene reflexsteigernde Wirkung habe. Das bedürfte aber erst noch des Beweises; wenn indess wirklich die Abkühlung des Blutes in jenem Versuche beim Zustandekommen des Effectes betheiligt ist, so bleibt der Versuch immer noch ein Beleg für den allgemeinen Satz, dass die Steigerung der Reflexerregbarkeit resultirt aus der Gleichzeitigkeit und der Summirung verschiedener gleichsinniger, die gleichen centralen Herde ansprechender Reize; nur würde dann der eine Reiz von Mischungsänderungen des Blutes stammen. Mir scheint in vorliegendem Fall diese Annahme nicht nöthig, vielmehr scheint der Versuch mir genügend erklärt durch die sensible Einwirkung der Eisapplication.

Gerade um letztere hervorzuheben, kam ich überhaupt auf die Besprechung des Versuches und der erhobenen Einwände zurück. Denn wenn in dem Versuche die sensible Wirkung der Eisapplication eine so grosse Rolle spielt und von so bedeutend anregendem und umstimmendem Einfluss auf die Erregbarkeit und auf das Reflexvermögen des nervösen Centralorgans ist, so wird Entsprechendes auch stattfinden bei einer Eisapplication, die nicht bis zur Anästhesie der Haut getrieben wird. Die protrahirte Auflagerung eines Eisbeutels auf eine Hautstelle — auch ohne dass diese durch entzündliche Vorgänge überempfindlich ist — wird ja auch dauernd empfunden, die bewusste Empfindung stumpft sich für sie nicht so rasch ab wie für mechanischen Druck und einen dauernd gleichmässigen tactilen Reiz, entsprechend dem oben Ausgeführten, dass die an sich constante Eisapplication nicht als ebenso constanter sensibler Reiz, vielmehr gleich einer Summe ununterbrochen sich folgender kleinster einzelner sensibler Reize wirkt. Sind aber diese in ihrer zeitlichen Summirung mächtig genug, in die bewusste Empfindung während ihrer ganzen Einwirkung einzugehen, sollten sie dann nicht auch dem Bewusstsein entzogene Wirkungen im Centralorgan auslösen?

Danach scheint mir, dass, wenn wir therapeutisch Kälte anwenden, sei es als locales Antiphlogisticum, sei es als Mittel die Bluttemperatur herabzusetzen — dass in solchen Fällen die Wirkung nicht, wenigstens nicht ausschliesslich auf dem anscheinend einfachsten Wege, nämlich durch Contraction und Abkühlung der der Kälte direct ausgesetzten Gewebe zu Stande kommt. Denn wenn nun einmal die protrahirte Kälteapplication neben der directen Wirkung auch

sozusagen indirect, reflectorisch, also als sensibler Reiz wirksam sich herausgestellt hat, so gilt das immer für dieselbe, und wir haben Grund, den Effect therapeutischer Kälteapplication auf die Haut, zum Theil wenigstens, für bedingt zu halten durch die Anregung, die der Kältereiz den gesammten Innervationsapparaten, besonders auch denen der Blutgefässe reflectorisch gibt. Der Antheil, an dem therapeutischen Erfolg einer Eisapplication, den deren wärmeentziehende Wirkung einer- und den deren sensible Reizwirkung also eine stimulirende, umstimmende Wirkung andererseits hat, wird in den einzelnen Fällen natürlich ein wechselnder sein. Schwerlich aber dürfte letztere, die sensible Wirkung, eine unmaassgebliche sein, z. B. wenn ein nach einer Schädelverletzung Komatöser oder ein Delirirender durch Eisapplication besinnlicher wird; ebenso dürfte, obgleich die wärmeentziehende Wirkung eines Eisbeutels erwiesenermassen bis in tiefe Gewebsschichten sich erstreckt, die sensible Wirkung nicht zu unterschätzen sein, wenn das Eis auf pathologische Processe in tiefliegenden Körperhöhlen, z. B. im Wirbelkanal, günstig einwirkt; (unter sensibler Wirkung verstehe ich hier nicht blos die schmerzstillende, sondern, nach dem Erörterten, die reflectorisch das Centralorgan ansprechende seine functionelle Energie umstimmende Wirkung der Kälte).

Bonn, März 1876.

III.

Mittheilungen aus dem pharmakologischen Experimentalcursus von Professor Th. Husemann in Göttingen.

4.

Beiträge zur Wirkung des Trimethylamins und der Ammoniaksalze.

Nach Versuchen von

Dr. A. Selige

aus Brockhausen.

Bekanntlich brachte im Jahre 1858 der russische Arzt Awenarius[1]) das unreine Trimethylamin unter dem Namen Propylamin in den Ruf eines sogenannten specifischen Mittels gegen Rheumatismus acutus und chronicus. Die grossen Zahlen günstiger Erfolge, auf welche Awenarius die Empfehlung des neuen Medicamentes gründete, haben schon in den ersten Jahren nach dem Erscheinen des Aufsatzes von Awenarius ohne Zweifel zur Prüfung seines sogenannten Propylamins von Seiten verschiedener Aerzte geführt, doch enthält die Literatur aus jener Zeit wenig Zuverlässiges, und wahrscheinlich hat der schlechte Geruch und Geschmack des Mittels, welches Oesterlen mit dem Epitheton ornans „allzu juchtenmässig" belegt, eine ausgedehntere Verwendung verhütet. In die Pharmakopöen fand es keinen Eingang, und als einige Jahre später Guibert das nun von seiner falschen Benennung Propylamin befreite Medicament in seiner bekannten Histoire naturelle des nouveaux médicaments nach eigenen, z. Th. an sich selbst gemachten Beobachtungen als Antirheumaticum rühmte, war es fast in Vergessenheit gerathen. Warme Empfehlung fand dasselbe wieder in einer im Jahre 1870

1) Medicinische Zeitung Russlands. No. 6. Canstatt's Jahresbericht. 1858. Bd. IV. S. 111.

erschienenen Strassburger These [1]), in welcher Lagrange die günstigen Effecte des Trimethylamins gegen verschiedene Gelenkerkrankungen rheumatischen Ursprungs auf Grundlage von 9 Beobachtungen hervorhob. Diese These fand auch in Paris Beachtung und ist die Ursache einer grösseren Anzahl von Untersuchungen geworden, welche verschiedene Pariser Kliniker und Aerzte mit der in Rede stehenden Base und deren chlorwasserstoffsaurem Salze im Jahre 1873 anstellten. Dahin gehören vor Allem Béhier und Roger [2]), deren Erfahrungen im Hôtel Dieu und im Hôpital des enfants Aïssa-Hamdy in einer besonderen Schrift veröffentlichte, ferner Dujardin-Beaumetz [3]), welcher auf Grundlage eigener Beobachtungen die von Aïssa-Hamdy gemachten günstigen Erfahrungen über die Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus mit Trimethylamin bestätigt, jedoch das Trimethylaminum hydrochloricum als besser vom Magen tolerirtes Präparat dem reinen Alkaloide vorzieht. Die genannten Beobachter stimmen darin überein, dass das Mittel (in Dosen von 1,1—1,5 Grm. nach Aïssa-Hamdy, ja selbst in Tagesgaben von 0,5—1 Grm. nach Dujardin-Beaumetz) in den meisten Fällen Abnahme der Pulsfrequenz, der Fiebertemperatur und insbesondere auch der Gelenkschmerzen, die nach Aussetzen des Mittels wieder exacerbiren, um auf eine neue Dosis zu verschwinden, bedinge und oft zu rapider Heilung der Fälle führe. Diese Angaben sind nicht ohne Widerspruch geblieben, indem Martineau [4]), der das Trimethylamin vielfach mit negativem Erfolge gegen Rheumatismus acutus verwendete, aus den von Dujardin-Beaumetz als Beweis für die Heilwirkung des Mittels angeführten Fällen den Schluss zieht, dass die Dauer der Krankheit durch Trimethylamin nicht abgekürzt werde. Sind die Erfahrungen von Béhier und Roger verbürgt, und wir haben keinen Grund daran irgendwie zu zweifeln, so würde das neue Medicament, auch wenn die Dauer der Affection nicht dadurch verkürzt würde, als ein bei acutem Rheumatismus ausserordentlich brauchbares erscheinen, da die Herabsetzung der Pulsfrequenz und der Fiebertemperatur und die Veränderung der Schmerzen bei der Behandlung des Rheumatismus acutus für den Patienten sowohl als für den Arzt fast noch bedeutender ist als etwa die Abkürzung des

1) Essais thérapeutiques sur la trimethylamine. Strasbourg. 1870.

2) Étude clinique et physiologique sur la propylamine et trimethylamine. Paris. 1873. Auszug in Gazette des Hôpitaux. 1873. Virchow-Hirsch Jahresber. I. 387. 1873.

3) Bull. gén. de Thérap. Avril 30. Mai 15. 1873.

4) Gaz. médic. de Paris. 1873. 36, 37.

gesammten Krankheitsverlaufes um 1 oder 2 Tage. Nach den Untersuchungen von Peltier[1]) scheint aber auch eine Abkürzung des Leidens stattzufinden, indem von 38 Fällen 22 in weniger als 8 Tagen und 10 in weniger als 14 Tagen mit Genesung endeten, und müssen deshalb die Misserfolge von Martineau auf besondere Umstände bezogen werden, vielleicht auf individuelle Verhältnisse der Patienten, vielleicht auch, wie dies in einer Discussion in der Soc. de méd. in Paris Delioux de Savignac betonte, in der ungenügenden Dosis, indem Martineau bei seinen Patienten nur 0,75 Grm. Trimethylamin als Tagesgabe verwendete.[2])

Die Beobachtungen der Pariser Aerzte, welche später auch ausserhalb Frankreichs Nachhall gefunden haben und insbesondere durch W. H. Spencer[3]) auf Grund umfassender Versuche am Krankenbett bestätigt wurden, veranlassten mich, das Trimethylamin zum Gegenstand einiger Thierversuche über die toxische Wirkung desselben im Allgemeinen und über den Einfluss auf die Körpertemperatur insbesondere anzustellen, welche von Herrn Dr. A. Selige ausgeführt und in seiner Inaugural-Dissertation[4]) beschrieben worden sind. Es war dabei insbesondere die Absicht, nachzuweisen, ob und unter welchen Verhältnissen der Dosis das Trimethylamin einen temperaturvermindernden Effect zeige und wie sich derselbe verhalte gegenüber der Action eines anderen Mittels, welches von Martineau an Stelle des von ihm discreditirten Trimethylamins und chlorwasserstoffsauren Trimethylamins gesetzt wurde, des bekannten Chlorammoniums, mit welchem daher Parallelversuche angestellt wurden. Es war gleichzeitig meine Absicht, eine Beurtheilung für einige Widersprüche zu gewinnen, welche über die toxische Wirkung des Trimethylamins auf Thiere die bisherige Literatur aufzuweisen hat. Es war von vorneherein zu erwarten, dass bei den gegenwärtigen Pruritus experimentandi die Anwendung des Propylamins in Pariser Kliniken auch zu Thierversuchen verlocken musste und dass diese

1) Progrès médical. 1875. No. 2.

2) Das zuletzt erwähnte Moment ist etwas zweifelhaft, insofern als im Hôtel Dieu keine erheblich grösseren Dosen in Anwendung kamen. Ob 0,75 oder 1,0 Grm. pro die in Gebrauch gezogen werden, scheint mir ziemlich indifferent zu sein. Grosse Differenzen bietet dagegen allerdings die von Delioux de Savignac vorgeschlagene Tagesgabe von 7,5—10,0, welche Dujardin-Beaumetz als sehr gewagt bezeichnet, da schon 2,0—3,0 bei ihm selbst genügten, um empfindliche Magenschmerzen und Diarrhoe hervorzurufen.

3) On the treatment of rheumatism and gout with trimethylamine. Practitioner. Vol. XIV. pp. 90, 161. 1875.

4) Einige Versuche über Trimethylamin. Göttingen. 8. 26 Seiten. 1875.

Versuche wegen der hastigen Publication, zu welcher die brennende Frage der Trimethylaminbehandlung drängte, in manchen Punkten Widersprüche darbieten würden, um so mehr, als fehlerhafte Schlussfolgerungen aus ungenügenden Prämissen an sich eine keineswegs seltene Erscheinung in unserer Zeit bilden. Das über die Wirkung des Trimethylamins auf den Thierkörper Bekannte ist verhältnissmässig wenig. Die ersten Versuche stellte E. Buchheim[1]) an einer Katze an, wonach die Dosis von 0,09.—0,36 ohne jede Wirkung ist, während 0,54 vorübergehendes Brechen erregt. Kussmaul[2]), welcher bekanntlich Trimethylamin im Fliegenpilz nachwies, fand eine Gabe von 0,1—0,4 salzsaurem Trimethylamin ohne Einfluss auf Kaninchen und Katzen. Beide Experimentatoren heben die Aehnlichkeit der Wirkung des Trimethylamins mit derjenigen des Ammoniaks hervor. Von dieser Zeit ab fehlt es bis zu dem neuesten Wiederaufleben des Interesses für Trimethylamin in Paris (1873) an physiologischen Experimenten, wenn man nicht die Beobachtungen von Guibert über die örtliche Wirkung des Trimethylamins bei Application auf die äussere Haut oder Lippenschleimhaut dahin rechnen will. Nun aber folgen zahlreiche Versuche in Paris und fast eben so viele Widersprüche als Arbeiten.

Unter den letzteren heben wir zunächst die bereits oben erwähnte Studie von Aïssa-Hamdy hervor, welcher namentlich über die Einwirkung des Trimethylamins beim Contact auf die verschiedensten Gewebe des Organismus Versuche anstellte, daneben aber auch Vergiftungsversuche machte, auf Grundlage deren er in der entfernten Wirkung des Trimethylamins 2 Hauptstadien, eins der Excitation und eins des Collapsus, unterscheidet. Das erste Stadium charakterisirt sich durch grosse Reizbarkeit, Muskelzittern und convulsivische Stösse, später wirkliche tetanische Krämpfe mit Unregelmässigkeit und selbst mit Aufhebung der Athmung bei Contraction der Capillargefässe und Verlangsamung des Herzschlages. Aïssa-Hamdy führt diese Erscheinungen auf Reizung des Sympathicus und der Centren in der Medulla oblongata und Medulla spinalis zurück. Das zweite Stadium kennzeichnet sich durch Unbeweglichkeit der Versuchsthiere, schwache und verlangsamte Respiration, Abnahme der Schmerzempfindung mit Erhaltung der Sensibilität bei frühzeitigem Auftreten, vollkommene Anästhesie und Bewusstlosigkeit bei grösseren toxischen Dosen und frühzeitiges Erlöschen der Reflex-

1) De Trimethylamino aliisque ejusdem generis corporibus. Dorpat. 1854. Diss.

2) Verhandlungen des Heidelberger naturw. Vereins. 1857. 18.

3) a. a. O. Vgl. auch Gaz. des Hôpitaux. 1873. No. 112. p. 889.

erregbarkeit. Dieses Stadium des Collapses führt Aïssa-Hamdy auf eine Depression des Gehirns einerseits und des vasomotorischen Nervensystems andererseits zurück und bezieht auf letztere die Verminderung des arteriellen Druckes, mit welcher eine wohl vom Herzen selbst abhängige Verlangsamung und Schwächung der Herzaction verbunden ist. Das Herz steht in Diastole still, überdauert aber die Reizbarkeit der Nervencentra.

Man erkennt leicht die auffallende Analogie, welche der Verlauf der Trimethylaminvergiftung nach den Beobachtungen von Aïssa-Hamdy mit dem Vergiftungsbilde hat, welches Substanzen, denen eine reizende Wirkung auf die Centren der Medulla oblongata und das Rückenmark zukommt, erzeugen und man wird daher darin eine Bestätigung der von E. Buchheim und Kussmaul gemachten Angabe sehen, dass Trimethylamin nach Art der Ammoniakalien wirke, wofür ja die Zusammensetzung des Trimethylamins als eines Ammoniaks, in welchem alle 3 Atome H durch je 1 Atom Methyl vertreten sind, spricht. Ziemlich oder ganz übereinstimmend mit Aïssa-Hamdy sind Angaben von Laborde[1]), welcher dem von ihm benutzten unreinen Trimethylamin in physiologischen Dosen eine erregende Wirkung auf die Nervencentren und die Medulla vindicirt, als deren Ausfluss allgemeine Excitation, Steigerung der Reflexaction und Beschleunigung der Respiration und Circulation sich geltend machen. Laborde will nur bei toxischen Dosen Symptome allgemeiner Depression bei gleichzeitiger Verlangsamung des Herzschlages und Sinken der Temperatur eintreten gesehen haben und bezeichnet den Tod mit Trimethylamin vergifteter Kaninchen als die Folge von „cardiopulmonärer Asphyxie“. Eigentliche Convulsionen — und hier ist der Punkt, in welchem Laborde von Aïssa-Hamdy abweicht — soll Trimethylamin nicht bedingen, sondern nur Muskelzittern. Ausserdem will Laborde danach auch Hämaturie und hämorrhagische Hyperämie der Nieren bei Trimethylaminvergiftung beobachtet haben. In Bezug auf die giftige Dosis findet sich die Angabe, dass Hunde 3 Grm. unreines Trimethylamin ertragen, ohne dadurch Erbrechen zu bekommen. Laborde weist selbst auf die Aehnlichkeit der Wirkung mit den Ammoniakalien hin, betont aber als einen durchgreifenden Unterschied in der Action beider, dass essigsaures Ammoniak und Chlorammonium Convulsionen mit Steigerung der Temperatur um $1-1\frac{1}{2}^0$ bedingen, während Trimethylamin nur Tremor hervorrufe und in kleinen Dosen auf die Temperatur des Körpers

1) Gaz. médic. de Paris. 26, 27. p. 356, 367. 1873.

ohne wesentlichen Einfluss zu sein scheine, in grösseren die Körperwärme herabsetze. Endlich gibt Laborde noch an, dass das chlorwasserstoffsaure Trimethylamin im Ganzen gleich wie das Propylamin des Handels wirke, jedoch weniger irritirend und nur in doppelt so hoher Dosis wie die Base.

Den Vergleich mit Ammoniak hat auch Dujardin-Beaumetz[1]) in einer vergleichenden Studie über chlorwasserstoffsaures Trimethylamin und Chlorammonium festgehalten, welche ihn zu dem Resultate führte, das Chlorammonium weit giftiger als chlorwasserstoffsaures Trimethylamin sei, welches letztere selbst zu 5 Grm. von Kaninchen ertragen werde, ohne andere Erscheinungen als Sinken der Temperatur um einige Zehntelgrade zu produciren.

In einem gewissermassen unversöhnlichen Gegensatze zu den eben genannten Experimentatoren stehen Rabuteau und Bourdel[2]), welche das Trimethylamin vorzugsweise auf das Herz wirken lassen, indem sie bei Einspritzung von 5 Grm. chlorwasserstoffsaurem Trimethylamin in die Drosselader eines Hundes rasches Stillstehen des Herzens beobachteten. Es stehen sich somit in Frankreich zwei Heerlager gegenüber, von denen das eine in dem Trimethylamin ein vorzugsweise auf das centrale Nervensystem wirkendes Gift sieht, während das andere in ihm gewissermassen ein Herzgift im weiteren Sinne erblickt. Ich glaube, wir dürfen die letztere Partei dreist ignoriren, denn ein einziger Versuch und noch dazu ein einziger Infusionsversuch, ist als Grundlage für die Theorie der Action eines Giftes offenbar unzulässig. Man könnte denken, dass das Trimethylamin eine andere Wirkung bei Einspritzung in die Jugularvene wie bei interner oder subcutaner Injection habe, bei welcher, wie dies von Laborde und Dujardin-Beaumetz betont wird, niemals rascher Stillstand des Herzens hervortritt. Ich kann diese letztere Angabe auf Grund der von Herrn Selige ausgeführten Versuche nur in vollem Maasse bestätigen. Weder bei Kaninchen noch bei Fröschen ist von einer Herzlähmung als Todesursache bei Vergiftung mit Trimethylamin vom Unterhautzellzellgewebe aus je die Rede. Die Respiration steht beim Säugethier constant früher still als die Herzaction. Der Herzstillstand ist bei beiden ein diastolischer. Eröffnet man die Brusthöhle eines mit Trimethylamin subcutan vergifteten Kaninchens gleich nach dem Tode, so kann man noch kurze Zeit andauernde schwache Contractionen des Herzens wahrnehmen,

---

1) Gaz. médic. de Paris. 326. 27. 1873.

2) Étude sur la trimethylamine. Thèse. Paris. 1843.

und nach erfolgtem Stillstande gelingt es bisweilen noch 10 Minuten lang durch elektrischen Reiz Herzcontractionen hervorzurufen, zum Beweise, dass eine Lähmung des Herzmuskels und der in ihm belegenen Ganglien nicht durch diese Art der Intoxication bedingt wird. Es wäre ja nun freilich möglich, dass bei Injection grösserer Mengen von Trimethylamin oder chlorwasserstoffsaurem Trimethylamin in die Drosselvene der directe Contact der Herzwandungen mit dem Gifte ein plötzliches Erlahmen der Herzaction herbeiführen kann. Diese Möglichkeit steigert sich zur Wahrscheinlichkeit durch die oben kurz berührten Versuche von Aïssa-Hamdy über die Einwirkung des Trimethylamins bei directer Application auf Nerven und Muskeln, in specie auch auf den Herzmuskel. Aïssa-Hamdy behauptet, dass Trimethylamin bei Application auf die Nervenwurzeln oder Nervenstämme die Function der Nerven nach kurz voraufgehender Steigerung vernichte, wobei die Nervensubstanz selbst getrübt werde und das „Myelin" gerinne. Von den Muskeln gibt er an, dass dieselben durch Trimethylamin dunkelroth gefärbt werden und nach einigen leichten fibrillären Contractionen ihre Irritabilität in einigen Minuten einbüssen; die Streifung derselben werde deutlicher und die Fasern bekämen ein feinkörniges Ansehen. Die Veränderung des Herzmuskels soll sich nach Aïssa-Hamdy genau wie die der übrigen quergestreiften Muskeln verhalten. Die rasche Contactwirkung des Trimethylamins in Bezug auf die Nerven können wir auf Grundlage unserer Versuche an Fröschen bestätigen. Injicirt man in den Oberschenkel eines Frosches eine 10procentige Lösung von Trimethylamin in der Quantität von 0,8 — 1,6, so bildet sich unmittelbar nachher von der Injectionsstelle ausgehend bis zu den Zehen eine bedeutende Hyperämie des injicirten Schenkels aus. Die Umgebung der Injectionsstelle nimmt eine tiefrothe Färbung an und erscheint entschieden geschwollen und prall anzufühlen. Manchmal zieht sich die Hyperämie von dem injicirten Schenkel über den Hintertheil des Abdomen zu dem anderen Oberschenkel hinüber, wo die Röthung jedoch nicht so intensiv und Schwellung nicht manifest ist. Schon in sehr kurzer Zeit ist der injicirte Schenkel vollkommen anästhetisch und es gelingt nicht mehr durch chemische oder mechanische Reize, welche man auf denselben einwirken lässt, Reflexbewegungen hervorzurufen, welche von den übrigen Theilen des Körpers aus in dieser Zeit auch ohne Mühe ausgelöst werden. Auch Aïssa-Hamdy gibt an, dass bei directer Application auf Nerven die Sensibilität zuerst schwinde, wie dies die fraglichen Froschversuche darthun, doch bewirkt elektrische Reizung des rasch bloss-

gelegten Ischiadicus, selbst bei Anwendung starker inducirter Ströme, keine Contraction der von ihm innervirten Muskeln mehr, während die directe Reizung der Muskeln selbst durch dieselben Ströme noch eine Stunde länger intact bleiben kann. Auch die direct mit dem Gift in Berührung kommenden Muskeln des Oberschenkels reagiren eine Zeit lang noch auf schwache inducirte Ströme. Es ist mir hiernach nicht zweifelhaft, dass die Nerven eher durch Trimethylamin bei directer Berührung mit demselben afficirt werden als die Muskeln und wenn wir den Versuch von Bourdel und Rabuteau über den durch directe Injection von Trimethylamin in die Jugularis bedingten Herzstillstand als zutreffend gelten lassen und das Cessiren der Herzbewegung dem Trimethylamin zur Last legen müssen, so ist an diesem Herzstillstande offenbar weniger der Herzmuskel als die in demselben liegenden Ganglien betheiligt, vorausgesetzt dass der Herzmuskel wie alle anderen Muskeln und die Herznerven wie alle anderen Nerven sich verhalten. Immerhin scheint eine ziemlich grosse und concentrirte Trimethylaminlösung in directen Contact mit den Herzwandungen gelangen zu müssen, um Herzstillstand hervorzurufen, denn wenn man, wie dies Laborde gethan hat, 10 Grm. allmählich in die Cruralvene injicirt, so kommt es nach dessen Angabe nicht zu einem plötzlichen Herzstillstande. Dass plötzlicher Tod bei Injection von Trimethylaminlösung in die Jugularvene bei Katzen eintreten kann, wird von Gähtgens[1]) bestätigt, doch erfolgte bei Gähtgens' Versuchen der Tod nicht durch Herzlähmung, sondern augenscheinlich durch die Wirkung des Trimethylamins in grossen Gaben auf die Centren in der Medulla oblongata unter Erstickungskrämpfen. Nach allen diesen können wir die Ansicht von Bourdel und Rabuteau, dass Trimethylamin den Tod durch Einwirkung auf das Herz bedinge, als abgethan betrachten; eine Substanz, bezüglich welcher das Experiment lehrt, dass nach einer toxischen Dosis derselben die Action des Kaninchenherzens die Function aller übrigen Organe überdauert und dass danach das Froschherz noch mehrere Stunden fortpulsirt, kann zweifelsohne nicht als Herzgift gelten.

Es geht aus dem Gesagten hervor, dass die übrigen Experimentatoren im Grossen und Ganzen übereinstimmen, indem sie die Wirkung des Trimethylamins mit derjenigen der Ammoniakalien parallelisiren. Trotz alledem bleiben in den Details ihrer Untersuchungen sehr bedeutende Widersprüche, mit denen wir uns hier

1) Dorpat. medic. Zeitschr. Bd. IV. H. 2. S. 185.

zu befassen haben, und theilweise stehen auch unsere Versuche in Widerspruch mit den Angaben aller französischen Experimentatoren. Dieses letztere ist namentlich der Fall in Bezug auf die toxische resp. letale Dose des Trimethylamins, doch ist der Widerspruch vielleicht nur ein scheinbarer, insofern als verschiedene der französischen Autoren wahrscheinlich da von Trimethylamin reden, wo richtiger von wässriger Trimethylaminlösung von einem bestimmten Gehalte die Rede sein sollte. Was bei unseren Versuchen in Anwendung gezogen wurde, war eine 10procentige wässrige Trimethylaminlösung, welche wir der Liberalität des Herrn E. Merck in Darmstadt verdankten und eine von den Herren Rump und Lehners in Hannover bezogene Quantität einer gleich concentrirten und in allen Stücken mit dem Merck'schen Trimethylamin übereinstimmenden und vielleicht aus derselben Quelle stammenden Lösung. Wie viel Trimethylamin das Propylamin des Pariser Handels enthält, ist mir nicht bekannt und ich muss mich daher darauf beschränken, die von Herrn Selige erhaltenen Resultate hier kurz mitzutheilen, ohne auf die französischen Angaben näher einzugehen. Nach unseren Erfahrungen übt Trimethylamin bei subcutaner Anwendung von 0,32 (3,2 Grm. der 10procentigen Lösung) keinen schädlichen Einfluss auf ein Kaninchen von 1700 Grm. Schwere aus, dagegen wird ein Kaninchen von 1500 Grm. durch 1,6 Grm. Trimethylamin (16 Grm. 10procentiger Trimethylaminlösung) in 4 Stunden getödtet, und bei einem Kaninchen von 1000 Grm. Schwere können 1,2 Grm. Trimethylamin den Tod in 1 Stunde 45 Min. hervorbringen. Kleinere Thiere bedürfen noch weniger, so dass ein Kaninchen von 750 Grm. Schwere nach 1,12 (11,2 Grm. 10procentige Trimethylaminlösung) bereits in 38 Min. verendete. Für Frösche scheint die letale Dosis zwischen 1—2 Dgrm. Trimethylamin zu liegen.

Es ist klar, dass der differente Gehalt der Trimethylaminsorten des Handels an der Base selbst auch auf ihre örtliche Wirkung influiren muss und selbst bei den Mixturen und Potionen, in welchen Formen man beim Menschen dasselbe zu verabreichen pflegt, kann es in Bezug auf die Toleranz des Magens gegen das Mittel nicht gleichgültig sein, ob man eine 10- oder 40procentige Lösung anwendet. Es ist nicht unmöglich, dass in dieser Weise die weit auseinander gehenden Angaben von Delioux de Savignac und Martineau ihre Vereinigung finden. Dass die zu unseren Versuchen benutzte 10procentige Lösung bei Fröschen stark irritirend und hyperämisirend an der Applicationsstelle wirkte, habe ich bereits oben angegeben. Bei Kaninchen ist dies nicht anders und bei den Sectionen

wurde constant die Umgebung der Stelle, wo die Injection geschah, in der Ausdehnung von einer Bohne gross tief geröthet gefunden.

Guibert (a. a. O.) hat bei sich selbst durch Frictionen mit Trimethylamin auf Flanell Hautröthung erzeugt, während er vom Contacte des Trimethylamins mit der blossen Haut selbst in der Dauer von 5 Min. weder Hitze noch Röthe entstehen sah. Bei der von Herrn Selige bei sich gemachten Einreibung mit 10procentiger Trimethylaminlösung resultirte keine Hautentzündung, welche bei Guibert wohl mehr dem Flanell als dem Trimethylamin ihre Entstehung verdankt.

Eine kaustische Action, wie sie Laborde dem Trimethylamin zuschreibt, indem er als Folge der subcutanen Injection Verschorfung an der Injectionsstelle angibt, haben wir in unseren Versuchen nicht wahrgenommen, und 10procentige Trimethylaminlösungen sind wohl nur als erethistisch anzusprechen. Auf die scharfe Wirkung des Trimethylamins muss auch ein von Laborde stark betonter Sectionsbefund: hämorrhagische Hyperämie der Nieren, mit welchem die gleichzeitig beobachtete Hämaturie im Zusammenhange steht, aufgefasst werden. Wir haben bei unseren Versuchen weder blutigen Harn noch hämorrhagische Entzündungen der Nieren beobachtet, ja es war überhaupt nicht einmal ausgesprochener Blutreichthum der Nieren zu constatiren, höchstens überall ein mässiger Grad von Hyperämie, wie solcher bei dem asphyktischen Tode der Thiere leicht erklärlich ist.

Hat somit Laborde bei seinen Versuchen mit unreinem Trimethylamin (käuflichem Propylamin) ein Präparat von weit intensiverer örtlicher Wirkung benutzt, so hat doch dieses Präparat entschieden eine weit minder ausgesprochene entfernte Wirkung auf die Nervencentren als das von uns benutzte Trimethylamin. Wie bereits oben bemerkt, beobachtete Laborde niemals Convulsionen, sondern höchstens leichtes Zittern der von ihm vergifteten Thiere. Wir haben im Gegensatze hierzu in allen Fällen, wo Kaninchen letale Dosen Trimethylamin erhielten, klonische und tonische Krämpfe von grosser Intensität beobachtet und wir müssen im Grossen und Ganzen das Vergiftungsbild, welches Aïssa-Hamdy entworfen, als ein getreues bezeichnen. Auch bei Fröschen haben wir Zuckungen der Bauchmuskeln constatirt, einen eigentlichen Tetanus dagegen niemals beobachtet.[1]) Vollständig ungerechtfertigt

1) Vielleicht hängt dies Fehlen des Tetanus mit der Benutzung von Herbstfröschen (Rana temporaria) zusammen. Ich kann wenigstens nach eigenen Erfahrungen in Bezug auf das analog wirkende Chlorammonium hervorheben, dass Frühlingsfrösche danach weit heftiger in Krämpfe verfallen als Herbstfrösche.

erscheint es danach, in dem Fehlen der Convulsionen einen Unterschied der Wirkung des Trimethylamins von derjenigen der Ammoniaksalze zu erblicken.

Ich schalte hier, um die Uebereinstimmung unserer Beobachtungen mit denen von Aïssa-Hamdy (wenigstens in den meisten Punkten) darzuthun, einige Vergiftungsgeschichten ein.

Versuch I. Kaninchen von 1500 Grm. Schwere. T. 37,7 °. R. 192. P. 148. 3 h. 15 m. subcutane Injection von 8 Grm. 10procentiger Trimethylaminlösung. Das Thier sitzt ruhig auf dem Tische und zeigt im Uebrigen keine krankhaften Erscheinungen. 3 h. 50 m. T. 35,8 °. R. 168. P. 100. 4 h. 15 m. T. 33,8 °. R. 136. P. 90. 4 h. 45 m. T. 33,5 °. R. 108. P. 76. Um 4 h. 55 m. werden nochmals 8 Grm. obiger Lösung injicirt. 5 h. 15 m. T. 32,7 °. R. 80. P. schwach, nicht mit Sicherheit zu bestimmen. 5 h. 45 m. T. 31,3 °. R. 48. P. sehr undeutlich. Das Thier hat seit einiger Zeit einen Speichelfluss, der allmählich an Stärke zugenommen hat. Diurese ist im Laufe der 2 Stunden zweimal erfolgt. Gleich nach der zweiten Injection stellen sich vereinzelte krampfhafte Stösse, Zuckungen des ganzen Thieres und leichtes Zittern ein. Ohren sehr blass, kühl anzufühlen, Pupillen nicht verändert. In dieser Situation verhält sich das Thier unter allmählicher Abnahme der Sensibilität bis zu seinem um 7 h. 30 m. erfolgenden Tode. Sectionsbefund: Beide Ventrikel und Vorhöfe mit flüssigem Blute angefüllt. Lungen wenig hyperämisch, an den Rändern etwas emphysematös, auf der Oberfläche mit einigen dicht unter der Pleura pulmonalis belegenen kleinen Extravasaten, von denen die grössten den Umfang einer Erbse haben, die meisten aber punktförmig erscheinen. Venen des Mesenteriums und der Baucheingeweide stark injicirt. Blut dunkel, an der Luft stark sich röthend; sonst keine Veränderungen in den übrigen Organen zu constatiren.

Versuch II. Kaninchen von 1000 Grm. T. 38,7 °. R. 120. P. 140. 4 h. subcutane Injection von 12 Grm. 10procentiger Trimethylaminlösung. Keine auffallenden Veränderungen im Befinden des Thieres sind während der ersten 3/4 Stunden zu bemerken. 4 h. 45 m. T. 36,5 °. R. 128. P. 80. 4 h. 55 m. T. 35,8°. R. 128. P. 72. 5. h. Ohne äussere Veranlassung stellen sich plötzlich heftige tonische und klonische Krämpfe ein, während derer die Athmung sistirt. Der Krampfanfall dauert 2 1/2 Minuten. Während desselben steigt das Thermometer auf 39 °. Im Krampf erscheinen die Pupillen erweitert. Nach Aufhören des Krampfes ist der Herzschlag ausserordentlich schwach, so dass die Frequenz auscultatorisch nicht mit Sicherheit angegeben werden kann. Die Athembewegungen sind ausserordentlich verlangsamt und haben einen eigenthümlichen krampfhaften Charakter. Die Inspirationen sind verlängert. Kurz nach dem Anfalle erfolgt reichlicher Harnabgang. Die Pupille verengert sich ziemlich rasch. Kneifen der Haut und insbesondere Drücken der Pfoten und des Schwanzes ruft kurz nach der Beendigung des Krampfanfalles Reflexbewegungen hervor, welche eher schwächer als stärker wie gewöhnlich sind; doch nimmt sehr bald die Sensibilität in erheblichem Maasse ab,

und das seit dem Krampfanfalle auf der Seite liegende Thier verfällt alsbald in einen komatösen Zustand, in welchem es auf keinen äusseren Reiz reagirt. 5 h. 30 m. T. 36,5 °. R. 52. P. sehr schwach. 5 h. 45 m. Tod des Thieres. Die Sectionsergebnisse weichen von den in Versuch I. beobachteten in keiner Weise ab.

Versuch III. Kaninchen von 750 Grm. Schwere. T. 38,6 °. R. 180. P. 96. 3 h. 25 m. subcutane Injection von 11,2 Grm. 10procentiger Trimethylaminlösung. 3 h. 38 m. Krampfanfall, klonische und tonische Krämpfe abwechselnd; Harnabgang. Verhalten der Athmung in und nach dem Anfalle mit den in Versuch II. beschriebenen übereinstimmend. Ziemlich starke Salivation. Ohren kühl und livid. T. 40,1°. R. 100. P. undeutlich. Nach dem Anfalle reagirt das Thier auf äussere Reize, bleibt aber auf der Seite liegen. 3 h. 47 m. zweiter Anfall tonischer und klonischer Krämpfe. 3 h. 55 m. T. 39,9 °. 4 h. vereinzelte Zuckungen in den Vorderextremitäten. 4 h. 3 m. erfolgt der Tod des Thieres. Bei der sofort nach dem Stillstande der Respiration gemachten Eröffnung der Brusthöhle fand sich, dass das Herz auf kurze Zeit noch spontan sich contrahirte. Nach erfolgtem Stillstande des Herzens gelang es noch 10 Minuten hindurch schwache Contractionen desselben durch elektrischen Reiz hervorzurufen. Herzstillstand diastolisch. Peristaltische Bewegung erhalten, mässig. Lungen von etwas vermehrtem Blutgehalt, an den Rändern emphysematös, mit vereinzelten hirsekorngrossen Blutextravasaten dicht unter der Pleura pulmonalis auf der Oberfläche. Leber und Nieren etwas hyperämisch; Venen der Baucheingeweide von Blut strotzend. Blut dunkel, an der Luft sich rasch röthend und coagulirend. Injectionsstellen an der inneren Seite der Haut, etwa im Umfange einer Bohne, sugillirt.

Wir haben nur in dem ersten der aufgeführten Versuche keine deutliche Scheidung verschiedener Stadien der Trimethylaminvergiftung, insofern dem Zeitraume des Koma oder, wie Aïssa-Hamdy es nennt, des Collapses, nicht ein eigentlicher Krampfparoxysmus voraufgeht. Dass man richtiger 3 Stadien unterscheidet, nämlich ausser dem Stadium der Convulsionen und des Koma noch ein Prodromalstadium von der Injection des Giftes an bis zum Eintritte des Krampfes, liegt wohl auf der Hand, insofern als in dieser Zeit, wie sämmtliche Versuche lehren, Respiration, Herzschlag und Temperatur Veränderungen erfahren, wenn schon das Thier selbst in seinem allgemeinen Verhalten keine besondere Abweichung zeigt. Dieses Prodromalstadium ist verhältnissmässig lang und die Dauer desselben steht im umgekehrten Verhältnisse zu der angewandten Dosis, oder anders ausgedrückt: die Zeit, innerhalb deren so viel Trimethylamin resorbirt wird, um durch Erregung gewisser Centren Krämpfe hervorzurufen, wird verkürzt, wenn wir die Möglichkeit rascherer Resorption der zu diesem Effecte nothwendigen Giftmenge

durch Verstärkung der Quantität des subcutan applicirten Trimethylamins erhöhen. Im Versuch II. dauerte dieses Stadium bei einer Dosis von 1,2 Tr. eine ganze Stunde; im Versuch III. nach 1,5 Tr. nur 13 Minuten.

Was das Stadium des Krampfes angeht, so kann dasselbe, wie Versuch II. lehrt, aus einem einzigen continuirlichen Anfalle bestehen und sich damit auf die Dauer von wenigen Minuten beschränken; der Uebergang in das letzte Stadium kann dann gewissermassen unmerklich sein, die Sensibilität schwindet sozusagen unter unseren Händen, nachdem sie kurz nach der Beendigung des Krampfanfalles noch intact gewesen ist. Wenn sich hier somit die Grenzen dieser beiden Stadien etwas verwischen, so kann es, wie Versuch III. lehrt, aber auch sein, dass nach einem Anfalle Koma eintritt, dann nach einiger Zeit (in dem betreffenden Falle in 9 Minuten) ein neuer Krampfanfall sich geltend macht, dem bei kräftigen Thieren vielleicht noch weitere Paroxysmen folgen können. Wir haben somit alternirend das Bild von Koma und klonischen Krämpfen, und da sich der komatöse Zustand zwischen den einzelnen Krampfanfällen in nichts von demjenigen unterscheidet, welcher zwischen dem letzten Anfalle und dem Tode liegt, so sind wir in der That nicht überall im Stande, das Stadium der Krämpfe und des Koma von einander zu sondern. Depressions- und Excitationszustände wechseln miteinander ab, und das Krankheitsbild erinnert an die bekannten urämischen Convulsionen. Es würde daher vielleicht zweckmässiger sein, von der Aufstellung eines besonderen Stadium des Collapses (richtiger Koma) Abstand zu nehmen, obschon vielleicht in einzelnen Fällen die Depression von der Excitation sich deutlicher scheiden mag als in unseren Versuchen.

Wenn Aïssa-Hamdy dem ersten Stadium als Kriterium eine erhöhte Reizbarkeit der Versuchsthiere zuschreibt und darunter eine Steigerung der Reflexfunction des Rückenmarks begreift, so können wir seine Erfahrungen in dieser Beziehung nicht bestätigen. Unsere Kaninchen waren empfindlich, aber nicht übermässig und sie beantworteten Kneifen der Haut, Drücken der Pfoten und des Schwanzes, Reizung durch Brennen oder Faradisation und andere Insulte nur mit gewöhnlichen Bewegungen, niemals mit Krämpfen. Temperaturmessungen führten nie zu Convulsionen. Bei Herbstfröschen verhält sich die Sache nicht anders; ein Reflextetanus lässt sich bei den mit Trimethylamin vergifteten Kaltblütern dieser Species nicht auslösen. Die Krämpfe bei Warmblütern sind keine reflectorischen, und das ist das Charakteristische für dieselben neben der Abwechselung

von klonischen und tonischen Convulsionen. Die Sensibilität der Haut scheint an allen Stellen gleichmässig herabgesetzt zu werden; am längsten werden Reflexbewegungen durch starken Druck der Pfoten ausgelöst. Die Krämpfe werden mitunter durch sehr ausgeprägten Tremor eingeleitet; eine bestimmte Reihenfolge in einzelnen Muskelgebieten, wie man sie bisweilen beim Pikrotoxin, Santonin und Absinthöl eintreten sieht, haben wir nicht beobachtet. In einem Falle stiess das Versuchsthier vor dem Anfalle einen heftigen Schrei aus, in dem anderen fehlte derselbe.

Die mitgetheilten Versuche enthalten auch unsere Beobachtungen über den Einfluss toxischer Dosen Trimethylamin auf Kaninchen. Eine kolossale Beschleunigung der Respiration, wie sie Gähtgens bei Katzen nach Einspritzung nicht tödtlicher Dosen von Trimethylamin in die Venen wahrnahm, scheint beim Kaninchen nicht vorzukommen. Nur in Versuch II. haben wir überhaupt eine Zunahme der Respirationsfrequenz im Stadium prodromorum, ebenso unbedeutend (um 8 Resp.), dass wir sie bei den hohen Respirationszahlen der Kaninchen kaum in Anschlag bringen möchten, ganz im Gegensatze zu dem kolossalen Sinken der Athemzahlen nach dem Eintritt der Krämpfe in demselben Versuche. In den übrigen Experimenten haben wir ein stetiges Sinken der Athemfrequenz in allen Stadien der Vergiftung. Der Abnahme der Respiration parallel verläuft auch eine Verminderung der Pulsfrequenz. In Versuch I. betrug die Verminderung, welche 0,8 Trimethylamin in anderthalb Stunden hervorbrachte, fast die Hälfte der ursprünglichen Pulsfrequenz; in Versuch II. nach 1,2 Grm. etwa dieselbe Zahl in 55 Minuten. Im Krampf erhält man nur schwierig Zuverlässiges über das Verhalten des Herzschlages und im Stadium comatosum ist die Herzenergie so geschwächt, dass von einer genauen Zählung nicht die Rede sein kann.

Die Pulsverlangsamung ist auch ein constantes Symptom der toxischen Trimethylaminwirkung beim Frosche, wie folgende Versuche beweisen:

Versuch IV. Ein gefensterter Frosch, dessen Herz 72mal in der Minute pulsirt, erhält 0,8 10procentiger Lösung in eine hintere Extremität injicirt. Nach 10 Min. P. 48, nach 20 Min. P. 40, auf welcher Höhe der Herzschlag sich 1 Stunde und 40 Min. hindurch hält.

Versuch V. Gefensterter Frosch. P. 108. Injection von 1,60 10proc. Trimethylaminlösung in den linken Hinterschenkel. Nach 3 Min. P. 60; nach 10 Min. P. 52; nach 15 Min. P. 41. Als nach 25 Min. die Herzschlagzahl auf 60 steigt, wird eine neue Injection von 0,8 gemacht. 3 Min. nach dieser zweiten Injection sinkt P. auf 32; nach weiteren

5 Min. P. 24 und nach 10 Min. beginnt der Herzschlag unregelmässig zu werden. Es treten diastolische Stillstände ein, welche oft mehrere Secunden anhalten.

Wir haben oben bereits die Angabe von Rabuteau, dass das Trimethylamin als Herzgift wirke, nach unseren Beobachtungen am Kaninchen zurückgewiesen. Dass es auf das Herz überhaupt wirke lässt sich natürlich nicht in Abrede stellen und die geschwächte Propulsivkraft des Herzens, wo sie sich neben der insufficienten Athmung ausbildet und in Folge der letzteren natürlicherweise sich mehr und mehr entwickelt, mag ihren Antheil an dem endlichen letalen Ausgange haben, so dass eine gewisse Berechtigung Laborde's von einer cardiopulmonalen Asphyxie zu reden, nicht bestritten werden kann. Das Herz bleibt aber überall das zuletzt absterbende Organ und ehe es beim Frosche zum definitiven diastolischen Herzstillstande kommt, ist die elektrische Reizbarkeit der Muskeln und Nerven überall vollkommen aufgehoben. Bei dem in Versuch V. erwähnten Frosche war 10—15 Minuten nach dem ersten Auftreten der diastolischen Herzstillstände die Reaction der Muskeln auf den inducirten Strom nur noch sehr schwach, während der Nervus ischiadicus überhaupt nicht mehr elektrisch erregbar war; 10 Minuten später wurden Bewegungen am Ventrikel, der vom Blut ausgedehnt war, nicht mehr wahrgenommen und nur die Vorhöfe pulsirten noch, obschon allerdings vereinzelt, aber diese Vorhofscontractionen hielten noch weitere 3/4 Stunde an, nachdem es längst schon nicht mehr möglich war, auch durch die stärksten Ströme, die Muskeln zur Contraction zu bringen.

Was nun die Verhältnisse der Temperatur anlangt, deren Erforschung den hauptsächlichsten Gegenstand dieser Arbeit bildete, so lehren unsere Versuche, dass eine Herabsetzung der Temperatur durch toxische Dosen Trimethylamin in weit erheblicherem Maasse herbeigeführt werden kann als dies Dujardin-Beaumetz nach Application von 5 Grm. chlorwasserstoffsaurem Trimethylamin beobachtete; dass aber diese Erniedrigung nicht eine von Anfang bis zu Ende stetig fortschreitende ist, sondern unterbrochen wird durch eine Steigerung, welche sich geltend macht, sobald Krampfanfälle eintreten, die, wie Versuch II. lehrt, eine Steigerung über die normale Temperatur des Körpers hinaus mit sich bringen können. Werden, wie in Versuch III., excessiv hohe Trimethylamindosen gebraucht und treten in Folge davon die Convulsionen sehr rasch ein, so beobachtet man kein Sinken der Eigenwärme im Stadium prodromorum und man erhält mit dem Eintritte der Krämpfe oder

kurz vor denselben ein Ansteigen der Temperatur, welchem im komatösen Stadium wieder ein Absinken folgt, das jedoch das ursprüngliche Niveau nicht wieder zu erreichen braucht. Unrichtig ist somit Laborde's Behauptung, dass Trimethylamin in grossen Dosen constant Sinken der Eigenwärme verursache, indem auch geradezu das Gegentheil stattfinden kann. Mag es sich nun um Steigen oder Fallen handeln, überall haben wir es nicht mit Zehntelgraden, sondern mit ganzen Graden zu thun gehabt, also mit Werthen, welche nicht innerhalb der Grenzen der Temperaturschwankungen beim normalen Kaninchen liegen. Auf Zehntelgrade + oder — gebe ich gar nichts. In unseren Beobachtungen aber geht in Versuch I. auf die Gabe von 0,8 Trimethylamin im Laufe von anderthalb Stunden die Temperatur um 4,2 °C. herunter und nach einer weiteren Injection von 0,8 sinkt die Eigenwärme noch um mehr als 2° und damit zu einer Tiefe, wie wir sie bei unseren zahlreichen Versuchen an Kaninchen fast niemals wahrgenommen haben und wie sie auch schwerlich häufig beobachtet worden sein wird. Ein Theil dieses Sinkens muss allerdings auf äusseren Wärmeverlust bezogen werden, da der Versuch ohne Umhüllung des Thieres ausgeführt wurde und an einem relativ kühlen Septembernachmittage stattfand. Dieser letztere Umstand fällt aber vollständig weg bei Versuch II. und doch beträgt auch hier nach 1,2 Trimethylamin im Laufe einer Stunde der Temperaturabfall 2,9° und nach einem energischen Steigen während des Krampfstadiums, wobei die Eigenwärme 0,3° über das vorher beobachtete Temperaturmaximum ging, im Stadium comatosum binnen einer halben Stunde 2,5°. In Versuch III. steigt die Temperatur bis zu den Krämpfen um 1,5° und fällt nach dem zweiten Krampfanfall binnen 8 Minuten um 0,2°.

Ein Einfluss toxischer Dosen von Trimethylamin auf die Temperatur kann hiernach nicht in Abrede gestellt werden und zwar, wenn wir von der Einwirkung der Muskelbewegungen absehen, ein stark herabsetzender. Die Frage, ob das Trimethylamin ein wirkliches Antipyreticum sei, konnte natürlich die Wirkung toxischer Dosen nicht entscheiden. Es musste daher auch mit nicht vergiftenden Gaben experimentirt werden, um so mehr als Laborde den kleinen Dosen desselben eine ganz andere Wirkung auf Circulation und Respiration zuschreibt als den grösseren. Laborde's Angaben über Steigen der Athem- und Pulsfrequenz bei medicinalen Dosen erfahren allerdings eine gewisse Bestätigung durch den in dieser Beziehung an Kaninchen angestellten Versuch, aber wir erhalten durch denselben auch gleichzeitig den Beweis, dass die Temperatur

in dieser Beziehung nicht gleichen Schritt mit Respiration und Puls hält, sondern entschieden herunter geht, während diese steigen. Die Zunahme der Puls- und Athemfrequenz ist indess keine sehr erhebliche und wenn man von kleinen subcutan injicirten Dosen den Effect erwarten will, welchen man nach den Beobachtungen von Gähtgens, der nach directer Einspritzung nicht tödtlicher Gaben von Trimethylamin in die Venen eine kolossale Beschleunigung der Respiration wahrgenommen hat, vielleicht hoffen könnte, so ist man im Irrthum.

Versuch VI. Kaninchen von 1700 Grm. Schwere. T. 39,6 °. R. 180. P. 140. 3 h. 35 m. subcutane Injection von 1,60 10procentiger Trimethylaminlösung. Um 4 h. zeigt das Thier, welches anfangs ganz wohl ist, Sinken der Temperatur um 0,5 ° neben geringer Steigerung der Zahl der Athmung und Herzschläge. T. 39,1 °. R. 200. P. 150. 4 h. 25 m. weitere Injection von 1,60 obiger Lösung mit dem nämlichen Effect. 4 h. 45 m. T. 38,7 °. R. 200. P. 160. 5 h. 15 m. T. 37,1 °. R. 200. P. 144. Von 6 Uhr an beginnt das Thermometer wieder zu steigen und das Thier bleibt völlig munter.

Ich bin weit entfernt, aus einer so kleinen Anzahl Versuche an Thieren einen Schluss auf die Verwendbarkeit des Trimethylamins als Antipyreticum als zulässig zu betrachten, aber wenn man bedenkt, wie schwierig es ist, beim normalen Kaninchen mit medicinalen Dosen verschiedener unstreitig zu den Antipyretica gehöriger Substanzen einen exquisiten Temperaturabfall zu erhalten, so sind auch diese wenigen Versuche von Interesse und ich glaubte deren Veröffentlichung um so weniger hinausschieben zu dürfen, weil ich selbst darauf verzichtet habe, in Zukunft meine Arbeitsräume mit dem widerwärtigen und anhaltenden Trimethylamingeruche zu füllen, der auch Andere wohl von einem eingehenden Studium abhalten wird. In der zwischen der Zeit der Anstellung der Versuche (Herbst 1874) und der Veröffentlichung derselben verflossenen Periode ist die Medicin freilich mit einem anderen Antipyreticum bereichert, das in besonders günstiger Weise bei acutem Gelenkrheumatismus von Einfluss zu sein scheint und welchem auch eine entschiedene Abkürzung des Leidens vindicirt wird, so dass wohl schwerlich Trimethylamin für die Zukunft grosse Chancen haben wird. Jedenfalls aber lassen unsere Versuche keinen Zweifel, dass die günstigen Wirkungen, welche manche Aerzte vom Trimethylamin bei acutem Rheumatismus gesehen haben wollen, auf Realität beruhen können, da es erfahrungsgemäss fest steht, dass bei der genannten Affection die localen Schmerzen in einer gewissen Abhängigkeit von der Höhe des Fiebers stehen, wie dies namentlich die Beobachtungen über

Veratrin in der Göttinger Klinik[1]) darzuthun scheinen. Versuche über die Wirkung von Trimethylamin an Thieren mit septicämischem Fieber durch Injection putrider Substanzen lagen ausserhalb der Zwecke dieser Arbeit, da ja das Trimethylamin nicht als eigentliches allgemeines Antipyreticum, sondern als Mittel gegen Rheumatismus acutus in Frage gekommen ist. Ich muss daher die nicht uninteressante Frage, ob ein bei putrider Zersetzung vieler organischer Substanzen entstehender Körper im Stande ist, die fiebererzeugende Wirkung anderer mit ihm zugleich sich bildenden Verbindungen zu retardiren oder zu suspendiren, als eine offene stehen lassen. Will man das Trimethylamin bei Rheumatismus acutus verwenden und will dabei neben Temperaturherabsetzung auch eine Verringerung der Puls- und Athemfrequenz haben, so wird man allerdings nicht allzu kleine Dosen geben dürfen, wie sich solche auch bei der Abhängigkeit der Grösse der Temperaturabnahme von der Stärke der Dosis von selbst empfehlen würden. Diese Dosis für den Menschen zu bestimmen, ist natürlich aus Kaninchenversuchen nicht möglich. Für das Kaninchen gehen die Grenzen der physiologischen Dosis etwa von 0,32 — 0,8 — 1,0; eine etwas höhere Dosis würde schon krampferregend und selbst letal wirken.

Noch einige kurze Bemerkungen über nebensächliche Punkte, welche bei den Versuchen mit toxischen Dosen in Frage kommen. Aïssa-Hamdy bezeichnet das Trimethylamin als diuretisch und die von Gähtgens constatirte Steigerung bei Injection von Trimethylamin in die Venen würde eine gute Erklärung für diese Action geben, welche a priori durch die alkalische Beschaffenheit der experimentirten Substanz wahrscheinlich gemacht wird. In der That war auch bei unseren Versuchen bemerkenswerth, dass während der Beobachtungszeit constant mindestens einmal, bisweilen mehrmals Harnentleerung stattfand. Auch in dem Versuche mit kleinen Dosen trat Diurese ein.

Ein Einfluss auf die Defäcation wurde von uns nicht beobachtet, wohl aber Speichelfluss, namentlich in Versuch III. bedeutender, meist in mässigem Grade schon vor den Convulsionen auftretend.

Das Verhalten der Pupille ist unconstant, wie wir bereits oben bei Aufführung der Versuche hervorgehoben. Constant haben wir dagegen bei Kaninchen einen exquisiten Geruch des Athems nach

1) Heiland, Einiges über Veratrin und seine Anwendung in der Göttinger Klinik. Göttingen 1873.

Trimethylamin beobachtet, so dass also wenigstens eine theilweise Elimination des Trimethylamins durch die Lungenathmung stattfindet. Neben derselben scheint auch Ausscheidung durch die Nieren zu bestehen, da der Harn einen höchst penetranten Geruch und starke alkalische Reaction zeigt. Bei jedem unserer Versuchsthiere bräunte der Athem Curcumapapier deutlich — ein Umstand, welcher um so auffallender ist, als darin ein Unterschied gegenüber dem Ammoniak und dessen Verbindungen zu liegen scheint, insofern bei Einführungen von Ammoniakalien die Ausscheidung von kohlensaurem Ammoniak durch die Lunge eher zur Ausnahme als zur Regel gehört. Wir selbst haben Bräunung von Curcumapapier nach subcutaner Injection von Chlorammonium niemals und von Ammonium carbonicum zweimal (unter 5 Versuchen), jedoch lange nicht so ausgesprochen wie bei den Trimethylaminversuchen auftreten gesehen. Wenn wir uns somit der Ansicht von Boehm und Lange [1]), dass durch die Lungen auch nach Injection grösserer Mengen von Ammoniaksalz ins Blut kein gasförmiges Ammoniak ausgeschieden wird, nicht anzuschliessen vermögen, so ist doch andererseits die Annahme von Rabuteau, dass eine solche Ausscheidung nach Ammonium carbonicum constant stattfindet, ebenfalls nicht zutreffend und muss man wohl annehmen, dass es wechselnde Verhältnisse im Organismus gibt, welche die Elimination von Ammoniak durch die Lungen entweder fördern oder hindern. An einer Verschiedenheit des Versuchsthieres kann die Divergenz der Resultate nicht liegen, da Schiffer [2]) auch bei Kaninchen zu negativen Resultaten gekommen ist, wenn man es überhaupt als ein vollkommen negatives Resultat gelten lassen will, dass Schiffer nach Injection von etwa 20 Mgrm. Ammoniak als Carbonat in die Jugularvene nur Bruchtheile eines Mgrm. in der Respirationsluft der nächsten Stunde oder halben Stunde wieder auffand. Selbst auf das Quantum des eingeführten Ammoniaksalzes dürfte nach den Versuchen von Boehm und Lange, welche relativ grosse Mengen kohlensaures Ammoniak bei Katzen injicirten, kaum ein Werth gelegt werden.

Im Uebrigen dürfen wir, glaube ich, dreist behaupten, dass das Trimethylamin in seiner Wirkung die bereits von E. Buchheim und Kussmaul hervorgehobene Analogie mit den Ammoniakverbindungen, deren Zusammengehörigkeit in Hinsicht ihrer entfernten Wirkung vielen Pharmakologen erst gegenwärtig klar geworden zu

1) Dieses Archiv. Bd. II. H. 5. S. 364.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1872. No. 42.

sein scheint, im auffallendsten Maasse zeigt. Wir betonten oben bereits, dass die von Laborde hervorgehobene Differenz, die Abwesenheit der Convulsionen nach toxischen Dosen von Trimethylamin, auf mangelhafter Beobachtung beruhe. Wir sind in Hinsicht auf Chlorammonium und kohlensaures Ammoniak, mit denen wir ausschliesslich experimentirten, zu der Ueberzeugung gelangt, dass dieselben fast genau die nämlichen Convulsionen erregen wie das Trimethylamin, dass man auch die gleichen Vergiftungsperioden unterscheiden kann, welche wir beim Trimethylamin statuirten und dass im Wesentlichen auch die Erscheinungen der Athmung, der Circulation und der Temperatur die nämlichen sind wie beim Trimethylamin. Die Dauer der einzelnen Stadien hängt bei dem Trimethylamin und bei den Ammoniakalien von der Giftdosis ab, doch ist im Allgemeinen bei letalen Dosen des kohlensauren Ammoniaks sowohl als auch des etwas langsamer wirkenden Chlorammoniums das Prodromalstadium kürzer und in Folge davon auch der ganze Intoxicationsverlauf ein rascherer. Der Krampfanfall selbst setzt sich aus klonischen und tonischen Krämpfen zusammen; ob dabei das Rückenmark mehr afficirt ist, wie beim Trimethylamin, wage ich nicht zu entscheiden, doch schien nach Ammoniakalien die Reflexerregbarkeit im Vorläuferstadium gesteigert, was wenigstens beim Trimethylamin nicht deutlich wahrgenommen werden konnte. Die Anfälle können unmittelbar vom Tode gefolgt sein; es kann aber auch hier das Auftreten mehrerer Krampfanfälle, welche durch Perioden von Koma von einander getrennt werden, vorkommen. Die Streckkrämpfe prävaliren meist, jedoch nicht immer über die klonischen Krämpfe und eine vollständige Identification der Anfälle mit Tetanus, wie dies sowohl Boehm und Lange, als auch Funke und Deahna[1]) neuerdings thun, halte ich in einzelnen Vergiftungen von Kaninchen nicht für möglich. Die Ansicht der letztgenannten Experimentatoren, wonach der Krampf in Folge der Ammoniakeinführung vom Rückenmark abhängig sei, weil derselbe auch nach Durchtrennung des Halsmarks fortdauert, ist insofern zu beanstanden, als diese Fortdauer nicht beweist, dass nicht auch neben dem vorzugsweise afficirten Rückenmark oberhalb des Schnittes belegene Partien unter gewöhnlichen Verhältnissen mitafficirt sind. Ein gewisser Unterschied dem Trimethylamin gegenüber, wenigstens bei subcutaner Einführung der Gifte, scheint die bei Ammoniakalien im Stadium prodromorum vorkommende Acceleration der Respiration,

1) Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. IX. H. VIII. u. IX. S. 416.

welche namentlich kurz vor dem Eintritte der Krämpfe am bedeutendsten ausfällt, zu sein; auch geht die Pulsfrequenz anfänglich stärker in die Höhe. Diese Differenzen sind indessen wohl mehr quantitative als qualitative und in quantitativer Beziehung übertrifft das Ammonium ganz entschieden das Trimethylamin als Gift. Die toxische Dosis des Trimethylamins mag für ein erwachsenes Kaninchen von 3 Pfund Schwere etwa auf 1 Grm. gesetzt werden. Wie Dujardin-Beaumetz angibt und wie wir aus eigener Erfahrung bestätigen können, genügt aber auch dieselbe Dosis Chlorammonium zur Herbeiführung des Todes eines gleichen Thieres. Nun enthält aber Chlorammonium in 100 Th. nur 33,6 Ammonium und es muss daher letzteres mindestens als dreimal so stark giftig wie Trimethylamin bezeichnet werden, aber auch doppeltkohlensaures Ammonium, welches noch weniger Ammonium enthält und im Allgemeinen schwächer wirkt als Chlorammonium, da die Ammoniakalien durchgängig, wie ich schon an einem anderen Orte [1]) betonte, der stöchiometrisch berechneten Menge Ammonium entsprechend einen grösseren oder geringeren Grad der Giftigkeit besitzen, tödtet in dieser Dosis und wenn wir den rapiden Verlauf der Vergiftung mit Ammoniakalien hinzunehmen, so müssen wir den Ammoniakalien eine weit höhere Toxicität zugestehen.

Auf eine genaue Wiedergabe der Details unserer Ammoniakversuche verzichten wir um so lieber, als aus neuester Zeit zwei deutsche Arbeiten über dieselben vorliegen. Wir wollen nur noch zwei Punkte hervorheben, einen vom historischen und den zweiten vom therapeutischen Gesichtspunkte. In seiner Arbeit über Ammoniakalien führt Boehm an, dass die erregende Wirkung des Salmiaks in auffallendster Weise bisher verkannt sei und dass auch Buchheim in seiner Arzneimittellehre ausdrücklich hervorhebe, dass ihm die erregenden Wirkungen der übrigen Ammoniakalien gar nicht zukämen. Diese „Verkennung“ scheint mir jedoch eine verhältnissmässig vereinzelte zu sein und ältere Aerzte, welche Salmiak wirklich praktisch verwendeten und noch verwenden, sind durch ihre Erfahrung längst von der erregenden Wirkung überzeugt. Diese erregende Wirkung, insbesondere auf das Gefässsystem, ist der Grund, weshalb man ihn in der Praxis nicht bei fieberhaften Zuständen anwendet. Von den neueren Handbüchern der Arzneimittellehre gibt diese Contraindication ausdrücklich das Werber'sche an. In Werber's specieller Heilmittellehre. Bd. II. 1. S. 206 stellt der Verf. unter

1) Virchow-Hirsch Jahresbericht f. 1864. Bd. I. S. 451.

den drei Zuständen, welche nach seiner Meinung den Salmiak ausschliessen, oben an: wahre Entzündung und starkes Entzündungsfieber, indem er bestimmt dieselben steigert. Diese Contraindication ist offenbar von der Erhöhung der Pulsfrequenz abgeleitet, da sie aus einer Zeit stammt, wo die Thermometrie noch nicht diejenige Bedeutung besass, welche ihr in der gegenwärtigen Zeit zukommt. Ein ungünstiger Einfluss des Chlorammoniums in medicinischen Dosen auf die Körpertemperatur dürfte, wenn wir von den Erfahrungen an Thieren schliessen können, bei Fieberkranken nicht zu besorgen sein. Von diesem Gesichtspunkte aus ist daher auch der Vorschlag von Martineau[1]), bei der Behandlung des acuten Rheumatismus an Stelle des Trimethylamins und seiner Verbindung mit Salzsäure das Chlorammonium zu setzen, nicht zu verwerfen. Praktisch ist davon augenblicklich im Zenith der Salicylsäure-Behandlung des acuten Rheumatismus ein Gebrauch nicht zu erwarten; auch sind die bisher von Dujardin-Beaumetz, Brouardel und Besnier[2]) mit Salmiak gewonnenen Resultate nicht sehr ermuthigend, zumal da letzterer schlechter als chlorwasserstoffsaures Trimethylamin vom Magen tolerirt werden soll.

Wenn sich übrigens die von Boehm behauptete Verkennung der erregenden Eigenschaften des Chlorammoniums auf das Ignoriren der durch dasselbe bewirkten nervösen Phänomene beziehen soll, so haben sich ebenfalls viele Pharmakologen und Toxikologen dieser Unterlassungssünde nicht schuldig gemacht. Ich habe in meinem Handbuche der Toxikologie S. 950 den Salmiak ausdrücklich als Gift bezeichnet und mit den übrigen Ammoniakalien im Zusammenhange abgehandelt. Es lag zu jener Zeit kein Fall von letaler Intoxication durch Salmiak beim Menschen vor, doch ist diese Lücke seither durch Crichton Browne[3]) ausgefüllt worden. Browne's Beobachtung zeigt, dass auch beim Menschen Salmiak neben localen Erscheinungen und cerebralen Störungen (Hallucinationen, Schwindel) Krämpfe, welche paroxystisch auftreten, zu bedingen im Stande ist. Die convulsionserregende Wirkung des Salmiaks bei Thieren ist aber schon viel längere Zeit bekannt und reicht diese Kenntniss nach der bei Wibmer[4]) gegebenen Zusammenstellung, selbst bis in das Ende des 17. Jahrhunderts. Die tetanisirende Wirkung des Salmiaks bei Fröschen wurde schon im Anfange des 19. Jahrhunderts

1) Gaz. méd. de Paris. 1873. 27. 28.
2) Gaz. méd. de Paris. 1873. 27.
3) Lancet 1868. June 6. p. 761.
4) Die Wirkung der Arzneimittel u. Gifte. I. S. 141.

beobachtet[1]; ebenso die Wirkung auf Vögel. Von bekannten Experimentatoren aus der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts, welche die toxische Wirkung des Chlorammoniums an Warmblütern constatirten und die erregende Wirkung desselben betonen, will ich nur Orfila und Mitscherlich hervorheben.

1) Vgl. Scheel im medicinischen Archiv der Natur- u. Arzneikunde. Bd. III. H. 2. S. 130. 1802.

IV.

Eudiometrisch-toxikologische Untersuchungen.

Von

G. Valentin.

Dritte Abtheilung.

Das Endziel aller über die Gifte anzustellenden Untersuchungen wäre die Ermittelung der Molecularveränderungen, die sie unmittelbar und mittelbar in den verschiedenen Körpergeweben erzeugen, und der Nachweis der Ursachen, welche dieses Ergebniss herbeiführen. Bedenkt man aber, dass der Gebrauch des polarisirten Lichtes keine Anhaltspunkte der Art bis jetzt geliefert hat, dass sich die elektromotorischen Eigenschaften nicht nur lange nach dem Vergiftungstode erhalten, sondern sich bisweilen sogar in Folge des Einflusses der tödtenden Masse vergrössern können, so wird man zugeben, dass wir selbst von der ersten Annäherung an jenes Endziel weit entfernt sind. Dieser Umstand rechtfertigt es aber noch nicht, sich nur mit den äusseren Zeichen der Giftwirkungen zufrieden zu geben.

Die Entfernung der Blutgase durch die Quecksilberpumpe könnte einen Schritt weiter führen, wenn nicht zwei Hindernisse entgegenträten. Man kann nicht mit Sicherheit angeben, welche Mengen der erhaltenen Gase physikalisch absorbirt und welche chemisch gebunden waren. Die grösseren Blutmengen, die zu diesen Bestimmungen nöthig sind, zwingen, wenigstens in unseren Klimaten, die Versuche an warmblütigen Geschöpfen anzustellen. Hier führen aber die rasche Erstickung und die deshalb nothwendige künstliche Athmung so viel Verwicklungen ein, dass man kaum auf zuverlässige und, was dazu gehört, auf beständige Ergebnisse hoffen darf. Es erschien mir daher zweckmässiger, mich an das lebende Blut der Frösche, welches diese

Nachtheile gar nicht oder nur in untergeordneterem Grade darbietet, zu wenden und ihre Lungen- und Hautausdünstung zu verfolgen. Wir werden sehen, dass die meisten Erfolge beständigere Gesetze verrathen, als man in vielen anderen physiologischen Untersuchungen, die man an dem lebenden Körper anstellt, zu erhalten gewohnt ist. Wir werden Gifte kennen lernen, welche die den Einheiten des Körpergewichtes und der Zeit entsprechenden Mengen der Kohlensäure vergrössern und andere, die sie verkleinern. Wir werden finden, dass manche tödtende Substanzen bedeutendere und andere geringere absolute oder verhältnissmässige Sauerstoffmengen aus der umgebenden Luft aufnehmen lassen.

So beständig auch die meisten dieser Ergebnisse auftreten, so muss man doch dabei zwei Punkte immer im Auge behalten, die grossen Schwankungen, welche der Gaswechsel unter allen Verhältnissen darbietet, und die Thatsache, dass sich oft die Eigenthümlichkeiten, welche dieser in Folge der Vergiftung zeigt, erst nachweisen lassen, ja häufig erst auftreten, wenn das Thier zu Grunde gegangen ist. Obgleich die Anstellung und die Berechnung einer jeden solchen Versuchsreihe beinahe eine Woche und bisweilen eine noch längere Zeit in Anspruch nimmt, so wird man doch immer nur auf bescheidene Ergebnisse rechnen dürfen.

1. Curare.

Gutes Curare von Venezuela diente zu allen diesen Versuchen. Da sich eine wässrige Curarelösung bald zersetzt und an Wirksamkeit verliert und man eine weingeistige des Nebeneinflusses des Weingeistes wegen in Fröschen nicht gebrauchen kann, so brachte ich immer einen oder mehrere Curaresplitter unter die Rückenhaut.

Sechste Versuchsreihe.

Ein grosser, magerer, seit ungefähr drei Monaten eingefangener Frosch wurde je sechs Stunden an drei aufeinander folgenden Tagen in der Vorrichtung gelassen und die durch den Gaswechsel erzeugte Endluft eudiometrisch untersucht. Ich brachte dann einen kleinen Curaresplitter am vierten Tage unter die Rückenhaut. Das Thier konnte sich eine halbe Stunde später nicht mehr herumdrehen, nachdem man es auf den Rücken gelegt hatte. Es machte jedoch dann noch von Zeit zu Zeit Willkürbewegungen. Ich setzte es 32 Minuten nach der Einverleibung des Curare in den Behälter und liess es sechs

Stunden lang darin. Hatte ich eine Probe des Endgases in das Eudiometer übergeführt, so entfernte ich das Thier, füllte die Vorrichtung und die Druckröhre mit Quecksilber und entleerte dieses wiederum, um die Luft vollständig zu wechseln.

Der Frosch kam unmittelbar darauf wiederum in den Behälter und blieb abermals 24 Stunden lang darin. Er war bei dem Einsetzen vollkommen regungslos gewesen, hatte aber seine Stellung in der letzten Zeit des Aufenthaltes in dem Behälter geändert. Herausgenommen, sprang er fort. Das Curare war vermuthlich nach und nach in den Harn übergegangen.

Nachdem das scheinbar muntere Thier in einem Gefässe, dessen Boden mit Wasser bedeckt war, über Nacht verweilt hatte, kam es abermals für sechs Stunden in die Vorrichtung. Es war nach dem Herausnehmen auffallend träge und machte nur schwache Bewegungen. Die Mattigkeit hatte am folgenden Tage noch mehr zugenommen. Ich setzte dann den Frosch für sechs Stunden ein, nahm ihn aber todt heraus. Ich legte ihn hierauf über Nacht in ein Glas, dessen Boden Wasser enthielt. Er erholte sich nicht mehr. Das todte Thier kam zuletzt noch für 24 Stunden in die Vorrichtung.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 29,94 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 28,80 C.-Ctm.
Also Eigenschwere . . . . = 1,04 Grm.
Zur Athmung verfügbare Luft = 301,07 — 28,80 = 272,27 C.-Ctm.
oder das Neun- bis Zehnfache des Rauminhaltes des Frosches.

Man hatte zunächst:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Barometerstand in Millim. und Wärme des Barometers in Celsiusgr.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden: am Anfange.	am Ende.	Unterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre am Ende des Versuches in Millim.
30	Gesund.	6	710,8 bei 15°C.	11°,8	11°,7	+ 12½
31	desgl.	6	708,6 bei 17°C.	13°,0	13°,9	+ 4½
32	desgl.	6	708,4 bei 15°C.	11°,3	10°,4	+ 3
33	Frisch curarisirt.	6	713,6 bei 15°C.	13,°8	12°,3	+ 3½
34	In allmählicher Erholung begriffen.	24	713,6 bei 15°C. und 714,9 bei 15°C.	12°,6	14°,1	+ 13
35	Lebend.	6	710,7 bei 15°C.	13°,4	14°,6	+ 5
36	Absterbend.	24	710,7 bei 15°C. und 709,5 bei 14°C.	14°,5	14°,8	+ 20½
37	Todt und nicht mehr reizbar.	29⅙	711,9 bei 15°C. und 709,0 bei 14°C.	13°,4	14°,7	+ 11¼

Die Gasanalysen ergaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Volumenprocente		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
		der Kohlensäure.	des Sauerstoffes.		
30	Gesund.	2,01	18,53	2,43	1,21
31	desgl.	1,94	18,37	2,59	1,34
32	desgl.	1,73	18,92	2,04	1,18
33	Frisch curarisirt.	0,94	17,65	3,31	3,52
34	In allmählicher Erholung begriffen.	2,95	14,73	6,23	2,11
35	Lebend.	1,88	15,95	5,01	2,66
36	Absterbend.	2,94	15,74	5,22	1,78
37	Todt und nicht reizbar.	4,39	16,20	4,76	1,08

Diese Werthe lieferten als Endberechnung:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Normalvolumen der Athemluft in Cubikcentimetern.		Auf ein Kilogrm. Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der ausgeschiedenen Kohlensäure = 1.
		am Anfange.	am Ende.	Ausgehauchter Kohlensäure.	Verzehrten Sauerstoffes.	
30	Gesund.	236,56	232,36	51,15	43,95	0,86
31	desgl.	237,82	235,64	50,69	48,69	0,96
32	desgl.	239,66	239,58	45,69	38,96	0,85
33	Frisch curarisirt.	238,79	239,17	24,79	63,12	2,55
34	In allmählicher Erholung zuletzt begriffen.	240,04	234,46	19,06	29,12	1,53
35	Lebend.	238,20	232,47	48,18	92,86	1,93
36	Absterbend.	237,00	229,32	18,58	23,86	1,28
37	Todt und nicht reizbar.	238,61	232,74	23,17	18,17	0,79

Wir sehen zunächst, dass der kräftige frisch eingefangene Frosch verhältnissmässig weniger Kohlensäure aushauchte und Sauerstoff aufnahm, als kleinere Frösche.

Das gesunde Thier konnte sich schon so gut als gar nicht in dem Behälter bewegen. Die Eigenthümlichkeiten, welche die Curarevergiftung erzeugte, lassen sich daher nicht aus dem Mangel an Muskelthätigkeit herleiten.

Der curarisirte und scheinbar vollkommen regungslose Frosch lieferte ungefähr nur die Hälfte der Kohlensäure, die er im gesunden Zustande ausgehaucht hatte (No. 33). Er bewährte sich aber als Sauerstoffsauger, indem er die Hälfte mehr, als unter regelrechten Verhältnissen und sehr viel im Vergleich zur ausgeschiedenen Kohlensäure an Sauerstoff aufnahm. Griff später die Curarewirkung zuerst tiefer und in der Folge immer weniger und zwar bis zur Er-

holung ein, so zeigten sich geringere Durchschnittsmengen frei gewordener Kohlensäure und verschwundenen Sauerstoffes. Dieser herrschte aber immer noch merklich vor (No. 34). War der Frosch von Neuem lebhaft geworden, so kehrte noch die letztere Erscheinung wieder, obgleich der Gaswechsel um das Doppelte gestiegen war und der Austritt der Kohlensäure dieselbe Höhe, wie vor der Curarevergiftung erreichte (No. 35). Das Vorherrschen des aufgenommenen Sauerstoffes sank, eben so wie seine absoluten Mengen und die der Kohlensäure in dem absterbenden und in dem todten Thiere (No. 36 und 37).

Ich habe die Knallgasverpuffung nach der Entfernung der Kohlensäure durch Kali in No. 33 bis 37 angestellt.

No. 33 führte zu einer Volumensabnahme von 0,324 C.-Ctm. = 1,62 pCt. Die abermalige Kalibehandlung entfernte aber nur 0,40 pCt. Kohlensäure. Hieraus erhellt, dass nicht Kohlenoxyd allein vorhanden sein konnte.

No. 34 gab ein Normalvolumen von 22,149 C.-Ctm. vor und ein solches von 22,166 C.-Ctm. nach der Verpuffung, so dass das Volumen um 0,017 C.-Ctm. zugenommen hatte. Dieser Unterschied liegt noch innerhalb der Grenzen der Beobachtungsfehler.

No. 35 hatte 23,354 C.-Ctm. vor und 33,322 C.-Ctm. nach der Entzündung des Knallgases. Die Abnahme um 0,032 C.-Ctm. ist zu klein, als dass ein Schluss daraus gezogen werden konnte. Etwas Aehnliches wiederholte für No. 36.

No. 37 lieferte 18,309 C.-Ctm. vor und 18,308 C.-Ctm. nach der Verpuffung, also nur eine Abweichung von 0,001 C.-Ctm. Dieser Unterschied ist so unbedeutend, dass man ihn nur als einen günstigen Zufall betrachten darf.

Der curarisirte Frosch No. 33 bot noch eine auffallende Erscheinung dar. Man sieht aus der oben aufgestellten Tabelle, dass das Normalvolumen des Endgases das der Anfangsluft um 0,38 C.-Ctm. übertraf. Die Ursache konnte nicht darin liegen, dass zuletzt die Athemluft um 1,5°C. kälter, als am Anfange war, weil es sich hier um den Vergleich der Normalvolumina handelt. Es verschwanden 2,37 pCt. Sauerstoff mehr, als Kohlensäure ausgehaucht worden. Das Normalvolumen hätte unter diesen Verhältnissen um 5,67 C.-Ctm. abnehmen müssen, wenn der Stickstoff unverändert blieb und keine organischen Dämpfe auftraten, welche die Spannung wesentlich änderten. Der grosse Unterschied zwischen dem berechneten und dem gefundenen Werthe, der 6,05 C.-Ctm. beträgt, führt auf die Vermuthung, dass Stickstoff frei geworden. Er würde 2,53 pCt. des

Ganzen entsprechen. Ich kann aber nur von Neuem hervorheben, dass diese ganze Schlussfolgerung auf zweifelhafter Grundlage ruht, weil die Beobachtungsfehler vielfach multiplicirt in der Berechnung auftreten.

Siebente Versuchsreihe.

Nachdem ein kräftiger und lebhafter, frisch eingefangener Frosch an je drei auf einander folgenden Tagen auf seinen Gaswechsel geprüft worden, brachte ich einen kleineren und einen grösseren Curaresplitter um 9 Uhr 35 Minuten unter die Rückenhaut. Das Thier sprang dann eine Zeit lang zu oft wiederholten Malen ohne sichtliche äussere Ursache in die Höhe, war aber um 9 Uhr 59 Min. schon so sehr gelähmt, dass es wie todt da lag und die Berührung der Haut nur eine sehr schwache Bewegung einer mittleren Hinterzehe erzeugte. Es kam dann in die Vorrichtung um 10 Uhr 0 Min. für 5½ Stunden (No. 41), wurde wie todt herausgenommen und 18 Stunden später regungslos von Neuem in den Behälter für 23 Stunden gesetzt. (No. 42.) Der Blutlauf der Schwimmhaut war noch nach dem Versuche No. 41 vorhanden. Er stockte aber am folgenden Tage. Das nach der Beendigung von No. 42 blossgelegte Herz schlug ziemlich lebhaft und schwache Pulsationen erhielten sich noch bis zum dritten Tage nach der Entblössung.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 52,99 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 49,20 C.-Ctm.
Also Eigenschwere . . . . = 1,075 Grm.
Zu Gebote stehende Athemluft = 301.07 — 49,20 = 251,87 C.-Ctm.
mithin etwas mehr als das Fünffache des Rauminhaltes des Thieres.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Barometerstand in Millim. und Wärme des Barometers in Celsiusgr.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden: am Anfange.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden: am Ende.	Ueberschuss der Höhe der Quecksilbersäule in der Druckröhre in Millim.
38	Gesund.	5½	718,2 bei 15°C.	8°,4	9°,1	+ 18½
39	desgl.	6	711,1 bei 12°C.	8°,3	9°,0	+ 18½
40	desgl.	18¼	711,0 bei 13°C. und 716,3 bei 15°C.	9°,0	8°,8	+ 31½
41	Curarisirt.	6½	716,3 bei 15°C.	9°,6	9°,2	+ 6½
42	Todt durch Curare.	23	716,3 bei 15°C. und 713,6 bei 15°C.	9°,2	9°,4	+ 22½

Die chemische Untersuchung des Endgases gab:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Volumenprocente:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
		Kohlensäure.	Sauerstoff.		
38	Gesund.	4,41	14,28	6,68	1,51
39	desgl.	4,51	14,87	6,09	1,35
40	desgl.	4,69	11,37	9,59	2,04
41	Curarisirt.	3,35	16,92	4,04	1,21
42	Todt durch Curare.	0,53	13,36	7,63	14,40

Man erhält daher als Endberechnung:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Normalvolumen der in dem Behälter enthaltenen Athemluft in C.-Ctm.		Auf 1 Kilogramm Körpergewicht und eine Stunde kommende Menge in Mgr.:		Gewicht des verzehrten Sauerstoffes, das der ausgeschiedenen Kohlensäure = 1.
		am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedene Kohlensäure.	Aufgenommener Sauerstoff.	
38	Gesund.	227,70	221,07	66,25	72,57	1,095
39	desgl.	225,64	218,96	61,51	60,07	0,98
40	desgl.	224,56	216,60	20,80	30,76	1,48
41	Curarisirt.	225,92	224,23	43,49	37,75	0,87
42	Todt durch Curare.	226,31	218,03	1,95	20,29	10,41

Der weit schwächere Gaswechsel, den No. 40 im Vergleich zu No. 38 und 39 darbot, rührte vielleicht davon her, dass das Thier wegen des Aufenthaltes in dem Behälter an den beiden vorhergehenden Tagen und der jedesmaligen Einwirkung des Quecksilberregens bei dem Umfüllen krank war. Die ersten 6 bis 7 Stunden nach der Curarevergiftung lieferten einen Gaswechsel, der zwar schwächer, wie zu den Zeiten des kräftigen Lebens, sonst aber ganz normal erschien (No. 42). Die folgenden 23 Stunden dagegen gaben wiederum sehr wenig Kohlensäure und ausserordentlich grosse verhältnissmässige Mengen verzehrten Sauerstoffes.

Die nach der Entfernung der Kohlensäure durch Kali angestellte Knallgasprobe führte zu einer Abnahme des Normalvolumens um 0,014 C.-Ctm., also nur um eine noch längst in den Grenzen der Beobachtungsfehler liegende Grösse in No. 39. No. 42 zeigt eine Verminderung von 0,050 C.-Ctm. Dagegen lieferte No. 42 eine solche von 0,104 C.-Ctm. = 0,51 pCt. nach der Verpuffung und der erneuerten Kalibehandlung. Die Curarewirkung schien also wiederum von der Ausscheidung einer geringen Menge von Kohlenoxyd oder Kohlenwasserstoff begleitet zu sein.

Der in No. 42 gefundene Unterschied der Normalvolumina der Endluft von der Anfangsluft ist = — 8,28 C.-Ctm. Der der Voraussetzung der Unveränderlichkeit des Stickstoffes dagegen beträgt — 15,48 C.-Ctm. Diese grosse Abweichung scheint anzudeuten, dass das durch Curare getödtete Thier, dessen Herz aber noch während der ganzen Versuchszeit schlug, Stickstoff oder organische Dämpfe, welche die Spannung wesentlich änderten, ausgeschieden hat.

Achte Versuchsreihe.

Zwei Frösche, die wir mit a und b bezeichnen wollen, dienten zu diesen Beobachtungen. Beide waren sehr lebhaft und kurz vorher eingefangen worden.

Körpergewicht des Frosches a. . . . . = 37,59 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 36,0 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,04 Grm.
Körpergewicht des Frosches b. . . . . = 29,80 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 27,50 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,08 Grm.

Die zwei Frösche kamen zusammen in den Behälter in den Versuchen No. 43 bis 45 in gesundem und in No. 48, 49 und 50 in curarisirtem Zustande. b allein wurde gesund in No. 46 und 47, curarisirt in No. 51, 52 und 53 und todt in No. 54 geprüft.

Die Summe der Körpergewichte beider Frösche = 67,39 Grm.

Die Summe der Volumina derselben = 63,5 Grm.

Der zum Athmen zu Gebote stehende Luftraum betrug in No. 43, 44, 45, 48, 49 und 50

$$= 301{,}07 - 63{,}50 = 237{,}57 \text{ C.-Ctm.},$$

oder beinahe das Vierfache der Volumina der Frösche.

Der Frosch b, der in No. 46, 47, 51, 52, 53 in der älteren Vorrichtung allein untersucht wurde, hatte

$$= 301{,}07 - 27{,}50 = 273{,}57 \text{ C.-Ctm.}$$

Luft, also nahezu das Zehnfache seines Rauminhaltes zur Verfügung.

Die Druckröhre war zwischen dem 53. und dem 54. Versuche durch einen Unglücksfall zerbrochen worden. Ich ersetzte sie durch eine neue. Das Volumen bis zum Nullpunkte der Druckröhre glich dann 301,48 C.-Ctm. Ich glich aber den Quecksilberstand für 54 so aus, dass das frühere Volumen so genau als möglich herauskam.

Ich setzte zwei Frösche auf einmal ein, um genaueren Aufschluss über die etwaige Aushauchung geringer Mengen von Kohlenoxyd,

Kohlenwasserstoff oder Wasserstoff zu erhalten, und verglich dann hiermit den Gasaustausch, den der Frosch b allein lieferte.

Beide Thiere wurden hierauf mit Curare vergiftet, indem ich ein Stückchen Pfeilgift von Venezuela unter die Rückenhaut eines jeden brachte. Sie konnten schon eine Viertelstunde später nur sehr unvollkommene und schwache Willkürbewegungen machen. Sie wurden dann zusammen für sechs Stunden in den Behälter gebracht (No. 48). Hierauf herausgenommen, machte ein Jeder noch schwache Kehlbewegungen oder zeigte geringe Stellungsänderungen der Beine, wenn man eine Zehe mit der Pincette zusammendrückte. Der Kreislauf dauerte in den Schwimmhäuten der Hinterbeine von beiden fort. Sie verweilten dann wiederum zusammen $18^3/_4$ Stunden in dem Behälter (No. 49). Zehendruck wurde hernach von Frosch b weit schwächer als von a, der sich vollkommen erholen zu wollen schien, beantwortet. Der Kreislauf der Haargefässe der Schwimmhaut von a erschien lebhaft, der von b aber liess sich nicht mit Sicherheit nachweisen. Ich setzte beide Frösche noch einmal für $23^1/_2$ Stunden in den Behälter (No. 50). Es zeigte sich dabei die Eigenthümlichkeit, dass das Gasvolumen im Anfange zu- und erst später abnahm, ohne dass man sich dieses aus dem Wechsel der Wärme oder des Barometerstandes erklären konnte. Der Frosch a hatte sich indessen zuletzt so weit erholt, dass er am Ende im Behälter aufrecht stand. Herausgenommen sprang er ein Mal, machte aber sonst nur träge Bewegungen und erschien sehr matt. Er starb zwei Tage später in einem grossen Glase, dessen Boden Wasser enthielt. Der Frosch b war grösstentheils unbeweglich, antwortete aber noch auf Zehendruck und machte einige Male unbedeutende Willkürbewegungen mit den Hinterbeinen. Man erkannte eine langsame Blutbewegung in einzelnen Gefässen der Schwimmhaut.

Ich setzte diesen Frosch allein für 24 Stunden von Neuem ein (No. 51). Herausgenommen lag das Thier wie todt da, beantwortete aber noch die Berührung der Hornhaut mit Bewegungen des Augapfels und Zehendruck mit lebhaften wackelnden, sich von selbst wiederholenden Körperbewegungen. Springen oder Kriechen war unmöglich.

Hatte ich das Thier abermals 22 Stunden in dem Behälter gelassen (No. 52), so machte es nach Berührung der Haut eher stärkere, als schwächere Körperbewegungen, wie Tags zuvor. Es regte sich ein paar Mal willkürlich und strengte sich sogar ein Mal zum Springen an, was ihm jedoch nicht gelang.

Von Neuem für $22^1/_2$ Stunden in den Behälter gesetzt (No. 53)

hatte hernach der Frosch alle Reaction auf Hautreize verloren und schien vollkommen todt. Das gestorbene Thier wurde zuletzt noch 22 Stunden auf seinen Gaswechsel geprüft (No. 54).

Versuchs-Nummer.	Eingesetzte Frösche.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Barometerstand in Millim. und Wärme des Barometers in Celsiusgr.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Ueberschuss der Höhe der Quecksilbersäule in der Druckröhre in Mm.
					am Anfange.	am Ende.	
43	a und b	Gesund.	6	707,8 bei 15°C.	9°,0	11°,0	+ 29
44	a und b	desgl.	5½	709,3 bei 14°C.	9°,4	8°,9	+ 32
45	a und b	desgl.	6	709,5 bei 16°C.	8°,4	8°,7	+ 19
46	b allein	desgl.	6	717,1 bei 15°C.	8°,6	10°,0	+ 17
47	b allein	desgl.	18	715,2 bei 18°C. und 717,3 bei 18°C.	9°,9	9°,0	+ 26
48	a und b	Curarisirt.	6	717,3 bei 18°C.	9°,3	9°,7	+ 20
49	a und b	desgl.	18¾	717,3 bei 16°C.	9°,5	9°,0	+ 35
50	a und b	desgl.	23½	715,9 bei 16°C. und 718,1 bei 14°C.	9°,0	9°,7	+ 42
51	b allein	desgl.	24	718,1 bei 14°C. und 720,3 bei 14°C.	9°,3	8°,6	+ 14
52	b allein	desgl.	22	720,3 bei 14°C. und 721,4 bei 14°C.	8°,6	8°,2	+ 9
53	b allein	desgl.	22½	720,5 bei 14°C. und 721,4 bei 14°C.	8°,3	8°,3	+ 2
54	b allein	Todt.	22	721,4 bei 14°C. und 721,0 bei 18°C.	8°,7	9°,2	— 0,5

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Eingesetzte Frösche.	Zustand.	Volumenprocente der Endluft im Behälter:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumen des Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			der Kohlensäure.	des Sauerstoffes.		
43	a und b	Gesund.	2,86	10,90	10,06	3,52
44	a und b	desgl.	1,45	11,89	9,07	6,26
45	a und b	desgl.	7,48 (?)	10,55	10,41	1,40
46	b allein	desgl.	1,75	15,42	5,54	3,17
47	b allein	desgl.	3,47	14,40	6,56	1,89
48	a und b	Curarisirt.	0,65	14,59	6,37	9,80
49	a und b	desgl.	1,71	9,19	11,77	6,85
50	a und b	desgl.	6,63	7,82	13,14	1,98
51	b allein	desgl.	2,22	13,16	7,80	3,52
52	b allein	desgl.		Die Analyse	verunglückt.	
53	b allein	desgl.	2,27	17,56	3,40	1,50
54	b allein	Todt.	2,15	16,62	4,34	2,02

Man erhält hiernach als Endwerthe:

Versuchs-Nummer.	Eingesetzte Frösche.	Zustand.	Normalvolumen der im Behälter enthaltenen Athemluft in C.-C.:		Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.:		Gewicht des verzehrten Sauerstoffes, das der ausgehauchten Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgehauchter Kohlensäure.	Verzehrten Sauerstoffes.	
43	a und b	Gesund.	211,05	200,49	37,31	94,92	2,55
44	a und b	desgl.	210,88	201,66	15,63	70,69	4.52
45	a und b	desgl.	211,79	205,77	100,10(?)	100,80	1.01
46	b allein	desgl.	243,20	235,82	45,70	106,54	2,33
47	b allein	desgl.	244,48	237,14	30,38	41,54	1.36
48	a und b	Curarisirt.	213,22	204,39	6,69	48,84	7,30
49	a und b	desgl.	213,04	202,94	7,23	35,97	4,97
50	a und b	desgl.	213,13	200,59	16,63	23,83	1,43
51	b allein	desgl.	246,33	242,96	15,37	39,04	2,54
52	b allein	desgl.	247,84	245,21	—	—	—
53	b allein	desgl.	248,28	247,86	16,62	18,00	1.09
54	b allein	Todt.	248,14	247,46	16,07	23,46	1,40

Befanden sich die beiden Frösche zugleich in dem Behälter, der ihnen nur ungefähr das Vierfache ihres eigenen Volumens an Athemluft darbot, so zeigten sie sich als bedeutende Sauerstoffsauger in den ersten Versuchen (No. 43, 44). Diese Eigenthümlichkeit wiederholte sich an dem allein geprüften Frosche b in dem ersten (No. 46), nicht aber in dem zweiten Versuche (No. 47). Ich hatte hier etwas mehr Curare eingeführt, als in der vorhergehenden Versuchsreihe. Die Curarisirung liess sogleich und später die ausgeschiedene Kohlensäure auf weniger als $^1/_4$ der früheren sinken (No. 48, 49). Die Sauerstoffabsorption stieg zuerst auf das $7^1/_2$fache und betrug nachher das Fünffache der ausgeschiedenen Kohlensäure. Als sich aber die Thiere allmählich zu erholen schienen, wenigstens bisweilen auf Hautreize durch Reflexbewegungen stärker antworteten, wuchs die absolute Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure auf mehr als das Doppelte, zeigte sich während drei Tagen ziemlich beständig und ungefähr eben so gross nach dem Tode (No. 50, 51, 53, 54). Die Sauerstoffaufnahme sank absolut und relativ. Das Blut und die Muskeln der todten Frösche zeigten noch die eigenthümliche kirschrothe Farbe, die mit der beträchtlichen Sauerstoffaufnahme zusammenzuhängen scheint. Ein gewisser Sättigungszustand desselben für den Sauerstoff tritt nach einiger Zeit ein.

Wo es mir irgend die Nebenumstände nöthig zu machen schienen, bestimmte ich immer zuerst das Luftvolumen, wie es das eingeführte und am folgenden Tage wieder herausgenommene Kali hinterlassen hatte, sättigte die Gasmischung für ihre Wärme mit Wasserdampf, las dann den Rauminhalt von Neuem ab, fügte hierauf zwei Fünftheile

bis die Hälfte Knallgas hinzu und verpuffte, um zu sehen, ob hierdurch das Normalvolumen des Gases abnahm oder nicht. Es ergab sich auf diese Weise:

Versuchs-Nummer.	Gasvolumen im Eudiometer in C.-Ctm.:		Unterschied in C.-Ctm.
	Unmittelbar vor der Einfüllung des Knallgases.	Nach der Verpuffung.	
43	25,904	25,921	+ 0,017
44	23,811	23,809	— 0,002
45	21,855	21,793	— 0,062
48	22,125	22,177	+ 0,052
49	22,951	22,876	— 0,076
51	24,376	24,361	— 0,015
53	23,610	23,523	— 0,087
54	21,917	21,343	— 0,574

Man sieht, dass nur der todte Curarefrosch (No. 54) eine Verminderung, die ausserhalb der möglichst weit gezogenen Grenzen der Beobachtungsfehler lag, gegeben hat. Sie betrug 2,5 pCt. der gesammten Gasmenge.

Die Vergleichung der gefundenen und der berechneten Endvolumina des Behältergases scheinen anzudeuten, dass bisweilen Stickstoff in einzelnen Stadien der Curarevergiftung ausgehaucht oder die Spannungsverhältnisse durch organische Dämpfe geändert wurden. Es ist aber schon früher erläutert worden, weshalb man nicht genug an dieser Art von Beweisen zweifeln kann.

Neunte Versuchsreihe.

Zu ihr diente wiederum nur ein einziger, sehr lebhafter, frisch eingefangener Frosch.

Körpergewicht des Thieres . . . . = 34,92 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 33,70 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,04 Grm.

Der leere Behälter mit der neuen Druckröhre hatte jetzt bis zum Nullpunkte einen Rauminhalt von 301,48 C.-Ctm.

Der Athmung standen also 267,78 C.-Ctm., oder ungefähr acht Mal so viel, als der Rauminhalt des Frosches, zur Verfügung.

Das gesunde Thier wurde zuerst drei Tage hinter einander, jedesmal längere Zeit (21½ bis 24½ Stunden) in der Vorrichtung gelassen. Ich brachte dann am vierten Tage drei verhältnissmässig grosse Curarestücke unter die Rückenhaut, so dass der Frosch nach wenigen Minuten unbeweglich wurde, das Herz weit früher, als nach schwächeren Curarevergiftungen still stand und der Tod nach kurzer Zeit eintrat.

Er war die ersten zwei bis vier Minuten nach der Vergiftung auffallend häufig in die Höhe gesprungen, hatte aber dabei oft ungeschickte Bewegungen gemacht. War das Curare sechs Minuten im Körper, so konnte er nur noch kriechen und nicht mehr springen. Nach 6½ Minuten auf den Rücken gelegt, war er nicht mehr im Stande, sich umzudrehen. Er lag nach acht Minuten vollkommen regungslos da. Das Zusammendrücken der Zehen erzeugte gar keine oder nur sehr schwache Reflexbewegungen. Das zwei Tage nach der Vergiftung blossgelegte Herz war für mechanische Reize vollkommen unempfänglich.

Ich brachte den Frosch neun Minuten nach der Einführung des Curare in den Behälter und liess ihn hier 28⅙ Stunden. Das todte Thier wurde dann nach einer halben Stunde für 22 Stunden von Neuem eingesetzt. Die Muskeln zeigten später fast gar nicht die kirschrothe Farbe, die sie nach langsamer wirkenden Curarevergiftungen darbieten.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Barometerstand in Millim. und Wärme des Barometers in Celsiusgr.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Ueberschusshöhe der Quecksilbersäule in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
55	Gesund.	23	720,0 bei 18°C. und 710,6 bei 16°C.	8°,9	9°,0	+ 16½
56	desgl.	21½	710,6 bei 16°C. und 709,9 bei 15°C.	8°,9	8°,2	+ 11
57	desgl.	24½	709,9 bei 15°C. und 712,0 bei 13°C.	7°,8	7°,8	+ 10
58	Durch eine grössere Gabe von Curare rasch getödtet	28⅙	712,0 bei 13°C. und 715,4 bei 12°C.	7°,4	5°,0	+ 9
59	Todt.	22	715,4 bei 12°C. und 715,5 bei 10°C.	7°,1	6°,4	+ 2½

Die eudiometrischen Analysen lieferten:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Volumenprocente der Endluft des Behälters: Kohlensäure.	Sauerstoff	Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
55	Gesund.	6,63	8,32	12,64	1,91
56	desgl.	6,01	12,60	8,36	1,39
57	desgl.	5,49	13,32	7,64	1.39
58	Durch eine grössere Gabe von Curare vergiftet.	4,11	14,36	6,60	1,61
59	Todt.	2,15	17,35	3,61	1,68

Man erhält daher als Endberechnung:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Normalvolumen der Athemluft im Behälter in C.-Ctm.: am Anfange.	am Ende.	Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.: Ausgehauchte Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	Gewicht des verzehrten Sauerstoffes, das der ausgeschiedenen Kohlensäure = 1.
55	Gesund.	242,03	233,97	38,25	52,74	1,37
56	desgl.	238,91	235,66	37,36	37,58	1,06
57	desgl.	239,86	237,23	31,96	32,17	1,05
58	Durch eine grössere Gabe von Curare vergiftet.	241,08	241,66	21,18	24,60	1,16
59	Todt.	242,58	242,57	14,25	17,31	1,22

Ich hatte hier den gesunden Frosch absichtlich jedesmal ungefähr einen Tag in dem Behälter gelassen, um zu sehen, wie sich sein mittlerer Gaswechsel während dieser längeren Zeitdauer gestalten würde. Man sieht, dass er nicht sehr viel Kohlensäure am ersten Tage ausschied und eine nur mässige Menge von Sauerstoff verzehrte. Diese letztere war aber gross im Verhältniss zur ersteren (No. 55). Die Kohlensäure und der aufgesogene Sauerstoff nahmen in den beiden folgenden Versuchstagen ab und die Gewichtsverhältnisse beider näherten sich fast der Einheit (No. 56, 57).

Die rasche Curarevergiftung setzte die Grösse des Gaswechsels schon am ersten Tage (No. 58) und noch mehr am zweiten (No. 59) bedeutend herab. Allein die Kohlensäureausscheidung war in diesem Falle immer noch gross genug. Wurde auch verhältnissmässig mehr Sauerstoff aufgenommen, als in den zwei letzten Tagen des gesunden Zustandes, so war doch die relative Menge des eingesogenen Sauerstoffes weit niedriger als in den früheren Fällen der Curarevergiftung mit kleineren Gaben. Dieses hing vielleicht mit dem frühen Stillstande des Herzens zusammen. Es scheint zu erklären,

weshalb die Muskeln bedeutend weniger kirschroth, als sonst, erschienen.

Stellen wir uns wiederum die Ergebnisse der ersten Knallgasverpuffung unmittelbar nach der Bestimmung der Kohlensäure durch Kali übersichtlich zusammen, so haben wir:

Versuchs-Nummer.	Normalvolumen des Gases im Eudiometer in C.-Ctm.		Unterschied in C.-Ctm.
	Unmittelbar vor der Einfüllung des Knallgases.	Nach der Verpuffung.	
55	22,700	22,701	+ 0,001
56	21,125	21,153	+ 0,028
57	20,214	20,177	— 0,037
58	18,556	18,338	— 0,218
59	21,957	21,786	— 0,171

Die Unterschiede, welche der gesunde Zustand in No. 55, 56 und 57 gibt, liegen noch längst innerhalb der Grenzen der Beobachtungsfehler. Man kann daher ohne Gefahr eines Irrthumes behaupten, dass keine merkliche Menge von Kohlenoxyd, Kohlenwasserstoff oder Wasserstoff ausgeschieden worden. Die des curaisirten Thieres sind dagegen in No. 58 und 59 so gross, dass sie die Grenzen der möglichen Beobachtungsfehler bedeutend überschreiten. Die abermalige Behandlung des ersteren Gases mit Kali nach der Verpuffung lehrte, dass sie 0,078 C.-Ctm. = 0,40 pCt. Kohlensäure erzeugt hatte. Wäre diese aus dem gleichen Volumen Kohlenoxyd entstanden, so schwanden hierdurch 0,039 C.-Ctm. Sauerstoff. Da aber im Ganzen 0,218 C.-Ctm. verloren gingen, so blieben noch 0,179 C.-Ctm. Verlust für die Wasserbildung, was 0,119 C.-Ctm. = 0,61 pCt. Wasserstoff entsprechen würde. Hätten aber jene 0,078 C.-Ctm. von Grubengas hergerührt, so wären 0,039 C.-Ctm. = 0,20 pCt. dieses Gases vorhanden gewesen und 0,140 C.-Ctm. für die Wasserbildung übrig geblieben. Dieses entspräche 0,093 C.-Ctm. = 0,48 pCt. Wasserstoff. So unentschieden diese beiden Fälle und die Annahme der Anwesenheit von Kohlenoxyd und Kohlenwasserstoff zugleich bleiben müssen, so stimmt doch die Rechnung nicht, wenn man annehmen wollte, dass der Wasserstoff mangelte. Denn die Volumensabnahme hätte bei der blossen Anwesenheit von Kohlenoxyd nur 0,039 C.-Ctm. und bei der von Kohlenwasserstoff nur 0,156 C.-Ctm. betragen dürfen. Die Ursache der Unbestimmtheit der Deutung der gefundenen Zahlen liegt darin, dass man nicht weiss, wie viel Sauerstoff ausser dem des Knallgases bei der Verbrennung verschwunden ist. Ich habe für die Berechnung des Sauerstoffes angenommen, dass man geringe

Mengen von Kohlenoxyd und von Wasserstoff hatte. Die nicht kirschrothe Farbe des Blutes schien für diese Voraussetzung zu sprechen.

Zehnte Versuchsreihe.

Gewicht des Frosches . . . . = 24,35 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 22,10 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,10 Grm.

Das Thier wurde zuerst in den leeren Behälter eingesetzt und die erste Gasprobe 5½ Stunden später dadurch abgezogen, dass man 45 C.-Ctm. Quecksilber durch die Druckröhre eingoss, die zur Verfügung stehende Athemluft nahm also um jenen Rauminhalt ab. Ich entzog eine zweite Gasprobe 19 Stunden später, öffnete den Behälter, entfernte den Frosch mit dem enthaltenen Quecksilber, füllte den ganzen Behälterraum mit Wasser und goss dieses wiederum aus, um sicher zu sein, dass keine Spur des früheren, durch das Athmen veränderten Gases zurückgeblieben war, und trocknete die Behälterwände möglichst ab, damit nicht etwa die Feuchtigkeit eine merkliche Kohlensäuremenge verschluckte. Ebenso füllte ich den inneren Theil der Druckröhre, der früher quecksilberfrei war, mit Quecksilber und goss dieses wiederum aus. Ich setzte den Frosch nach diesen Vorbereitungen von Neuem ein und entnahm eine Gasprobe durch Eingiessen von 45 C.-Ctm. Quecksilber nach 5 und eine zweite nach 19½ Stunden.

Hatte ich dann eine verhältnissmässig nicht allzugrosse Menge von Curare unter die Rückenhaut gebracht, so konnte sich der Frosch elf Minuten später nicht mehr umdrehen, nachdem er auf den Rücken gelegt worden. Er vermochte nur sehr schwache Willkürbewegungen zu machen und sank zusammen, unmittelbar nachdem er in den Behälter gesetzt worden. Dieser wurde 12 Minuten nach der Einführung des Giftes geschlossen. Ich entnahm dann eine erste Gasprobe nach 5 Stunden, ein zweite 19 Stunden später, eine dritte nach 5, eine vierte nach 19, eine fünfte und sechste nach je 24 Stunden, indem ich jedesmal 45 C.-Ctm. Quecksilber eingoss. Wurde zuletzt das Thier 96 Stunden nach der Vergiftung herausgenommen, so beantworteten die Hüftgeflechte den Strom zweier grosser mit Alaun- und Salzwasser geladenen Zinkkohlenelemente mit sehr kräftigen Schliessungszuckungen. Das blossgelegte Herz schlug nicht von selbst. Fuhr ich aber nur ein Mal mit der Messerklinge darüber hin, so begann es zu klopfen und lieferte dann 18 bis 19 ab-

wechselnde Zusammenziehungen der Vorhöfe und der Kammer in der Minute. Die Lymphherzen waren nicht mehr reizbar.

Man hatte zunächst:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Barometerstand in Millim. und Wärme des Barometers in Celsiusgr.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Ueberschusshöhe der Quecksilbersäule in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
60	Frische Luft, gesund.	5½	719,0 bei 9°	2°,5	3°,0	+ 1
61	Gesund.	19	719,0 bei 9° und 719,7 bei 11°	3°,0	3°,9	+ 3
62	Frische Luft, gesund.	5	719,7 bei 11°	3°,8	4°,4	+ 3½
63	Gesund.	19½	719,7 bei 11° und 722,4 bei 13°	4°,4	4°,9	+ 7
64	Frische Luft, curarisirt.	5	722,4 bei 13°	5°,1	5°,0	+ 1½
65	Vergiftet.	19	722,4 bei 13° und 721,4 bei 12°	5°,0	5°,9	+ 7½
66	desgl.	5	721,4 bei 12°	5°,9	6°,3	+ 5
67	desgl.	19	721,4 bei 12° und 722,9 bei 12°	6°,3	6°,2	+ 8
68	desgl.	24	722,9 bei 12° und 724,1 bei 12°	6°,2	5°,7	+ 10½
69	desgl.	24	724,1 bei 12° und 725,4 bei 16°	5°,7	6°,6	+ 20

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand	Volumenprocente der Endluft des Behälters:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
		Kohlensäure.	Sauerstoff.		
60	Frische Luft, gesund.	1,61	20,14	0,82	0,51
61	desgl.	1,60	18,77	2,19	1,37
62	desgl.	0,40	19,78	1,18	2,95
63	desgl.	1,03	18,04	2,92	2,83
64	Frische Luft, curarisirt.	0,34	19,64	1,32	3,90
65	Vergiftet.	1,01	18,89	2,07	2,05
66	desgl	2,53	17,53	3,43	1,36
67	desgl.	3,49	16,81	4,15	4,32
68	desgl.	4.26	6,06	14,90	3,50
69	desgl.	7,24	4,18	16,78	2,32

Die Schlussberechnung liefert daher:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Normalvolumen der Athemluft im Behälter in C.-Ctm.: am Anfange.	am Ende.	Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.: Ausgeschiedene Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	Gewicht des verzehrten Sauerstoffes, das der ausgehauchten Kohlensäure = 1.
60	Frische Luft, gesund.	259,12	258,76	61,60	22,58	0,37
61	desgl.	216,87	215,59	— 0,042	10,83	—
62	desgl.	258,27	255,99	16,80	41,15	2,45
63	desgl.	215,74	213,92	5,59	12,31	2,20
64	Frische Luft, curarisirt.	257,41	256,98	14,21	40,97	2.88
65	Vergiftet.	215,98	212,60	6,05	6,99	1,15
66	desgl.	173,53	172,02	42,27	39,28	0,93
67	desgl.	131,99	130,83	5,25	3,55	0,68
68	desgl.	90,97	89,72	1,86	24,16	13,00
69	desgl.	49,72	48,38	4,48	24,34	5,43

Diese Versuchsreihe bietet Eigenthümlichkeiten in mehr als einer Beziehung dar. Man sieht (No. 61), dass der Frosch, der in dem verengerten Raume bei 3°,0 bis 3°,9 C. athmete, etwas Kohlensäure (nahezu eben so viel, als die ursprüngliche Atmosphäre enthielt), aufnahm und nicht ausschied, obgleich die Einathmungsluft eine mässige Kohlensäuremenge darbot — eine Erscheinung, die ich in der 15. Abtheilung der histiologischen und physiologischen Studien ausführlicher besprochen habe.[1]) Der curarisirte Frosch zeigte in No. 66 eine plötzliche bedeutende Erhöhung des Gaswechsels, sowohl der Ausscheidung der Kohlensäure, als der Aufnahme des Sauerstoffes. Diese stieg erst drei Tage nach der Vergiftung so bedeutend, dass sie das Dreizehnfache der ersteren betrug (No. 68).

Der letzte Tag, also 72 bis 96 Stunden nach der Vergiftung, lieferte ein Ergebniss, das von denen der früheren Tage insofern abwich, als die nach der ersten Kohlensäurebestimmung vorgenommene Knallgasverpuffung eine die möglichen Fehlergrenzen überschreitende Abnahme des Gasvolumens erzeugte und die abermalige Kalibehandlung die Anwesenheit von gebildeter Kohlensäure verrieth. Die immer bei so kleinen Mengen missliche Rechnung stimmte am besten mit der Annahme, dass eine geringe Menge von Kohlenwasserstoff vorhanden gewesen.

1) Zeitschrift für Biologie von Pettenkofer u. Voit. Bd. XX. 1876. S. 179 bis 190.

Elfte Versuchsreihe.

Körpergewicht . . . . = 24,31 Grm.
Rauminhalt . . . . = 22,7 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,07 Grm.

Ich setzte hier von vornherein den Frosch in einen verkleinerten Luftraum und hatte deshalb vorher 180 C.-Ctm. Quecksilber in den Behälter gegossen. Die erste Gasprobe wurde 22 Stunden später entnommen. Ich wiederholte dieselbe Prüfung mit erneuerter Luft nach einem abermaligen Aufenthalte von 24 Stunden. Hatte ich hierauf eine verhältnissmässig grosse Menge von Curare unter die Rückenhaut gebracht, so war das Thier nach wenigen Minuten unbeweglich. Zehendruck erzeugte nur noch schwache Reflexbewegungen 12 Minuten nach der Einführung des Giftes. Ich setzte den Frosch 2 Minuten später in den Behälter und untersuchte eine erste Gasprobe nach 24, und eine zweite nach 24½ Stunden, nachdem die Luft im Anfange erneuert worden war.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Barometerstand in Millim. und Wärme des Barometers in Celsiusgr.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Ueberschusshöhe der Quecksilbersäule in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
70	Frische Luft, gesund.	22	725,4 bei 12° und 726,2 bei 18°	6°,2	4°,8	+ 6½
71	desgl.	24	726,2 bei 18° und 725,0 bei 13°	5°,2	2°,1	+ 2
72	Frische Luft, curarisirt.	24	725,0 bei 13° und 722,0 bei 14°	2°,1	3°,0	+ 5
73	desgl.	24½	722,0 bei 14° und 722,7 bei 10°	3°,2	4°,7	+ 2

Die eudiometrischen Analysen lieferten:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Volumenprocente der Endluft:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc des verzehrten Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
		Kohlensäure.	Sauerstoff.		
70	Gesund.	7,93	10,04	10,92	1,38
71	desgl.	2,16	15,68	5,28	2,44
72	Curarisirt.	3,04	9,13	11,83	3,90
73	desgl.	3,45	16,69	4,27	1,24

Die Endberechnung ergibt mithin:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Normalvolumen der Athemluft im Behälter in C.-Ctm.		Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde in Milligrammen:		Gewicht des verzehrten Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
		am Anfange.	am Ende.	Ausgehauchte Kohlensäure	Verzehrter Sauerstoff.	
70	Gesund.	90,72	90,43	26,61	26,56	1,00
71	desgl.	91,11	90,72	6,54	11,76	1,80
72	Curarisirt.	92,23	90,85	9,22	26,61	2,89
73	desgl.	91,20	90,64	10,39	9,59	0,92

Der Frosch, der schon am ersten Tage einen sehr mässigen Gaswechsel der niederen Temperatur wegen darbot, lieferte noch weniger Kohlensäure und verzehrte auch eine geringere Menge von Sauerstoff am folgenden Tage, eine Erscheinung, die nach längerem Aufenthalte in dem geschlossenen Raume oft vorkommt. Die Curarevergiftung hatte wiederum bewirkt, dass verhältnissmässig viel Sauerstoff am ersten, nicht aber mehr an dem folgenden Tage aufgenommen wurde. Die ausgeschiedene Kohlensäure stieg etwas, hielt sich jedoch immer noch in niederen Grenzen. Die nach der ersten Kalibehandlung vorgenommenen Knallgasverpuffungen zeigten hier nie die Anwesenheit von Kohlenoxyd, Kohlenwasserstoff oder Wasserstoff an.

Ergebnisse.

1. Hat man einen gesunden, lebenskräftigen Frosch durch eine geringe Menge eines nachdrücklich wirkenden Curare vergiftet, so dass sich die Einflüsse desselben langsam und vollständig entwickeln und die Thätigkeit des Herzens und die Reizempfänglichkeit der Muskeln Tage lang fortdauern, so sinkt zuerst die Ausscheidung der Kohlensäure bedeutend. Ihr für die ersten sechs Stunden berechneter Mittelwerth kann auf mehr als die Hälfte (No. 33) heruntergehen. Die Aufnahme von Sauerstoff vergrössert sich. **Das Curare macht dann die Frösche zu auffallenden absoluten und relativen Sauerstoffsaugern.** Die Menge des verzehrten Sauerstoffes erhöhte sich z. B. in No. 33 um ein Drittheil bis mehr als die Hälfte, im Vergleich zu dem Gaswechsel des gesunden Thieres. Der verzehrte Sauerstoff betrug das $2^1/_2$fache der ausgeschiedenen Kohlensäure dem Gewichte nach. Diese beträchtliche Sauerstoffaufnahme erzeugt wahrscheinlich die eigenthümliche kirschrothe Farbe

des Blutes und der im Normalzustande gelblichweissen Muskeln in den curarisirten Fröschen.

2. Erholte sich das Thier von der Curarewirkung (wahrscheinlich weil das Gift mit dem Harne allmählich davonging) so sank die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure in geringerem Grade und die des aufgenommenen Sauerstoffes nahm bedeutender ab (No. 34). Es ging auf diese Weise die Eigenthümlichkeit, welche das Curare hervorgerufen, allmählich verloren. Das Gewicht des verschwundenen Sauerstoffes betrug nur noch das 1½fache dessen der frei gewordenen Kohlensäure. Kränkelte das Thier später, so dass es zuletzt zu Grunde ging, so wurde sein Gaswechsel im Anfange wiederum lebhafter und die absolute und die relative Sauerstoffaufnahme stärker (No. 35). Allein Beides ging in der Folge wiederum hinab und fiel in dem vollkommen abgestorbenen Thiere am kleinsten aus (No. 36, 37).

3. Die bedeutende Sauerstoffaufnahme findet ihre Grenzen eine Zeit lang nach dem Tode, als wenn das immer noch kirschroth erscheinende Blut mit Sauerstoff reichlich versehen und zur Aufnahme eben so grosser Sauerstoffmengen, wie früher, nicht mehr geeignet wäre. Die achte, z. Th. an zwei Fröschen angestellte Versuchsreihe zeigte zuerst, dass die Curarisirung die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure auf 1/5 des früheren Werthes herabgesetzt, und die des verzehrten Sauerstoffes sichtlich erhöht hatte, so dass das Gewicht des letzteren das 7⅓fache dessen der ersteren betrug (No. 48). Die freigewordene Kohlensäure stieg später von Neuem allmählich (No. 49, 50), während die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes sank, so dass das Gewichtsverhältniss des Sauerstoffes zuerst auf das Fünffache und später auf das 1½fache hinunterging. Seine kleinen Werthe wiederholten sich dann auch für den einen völlig absterbenden und später den todten Frosch (No. 53, 54).

4. Thiere, welche der längere Aufenthalt in dem geschlossenen Raume geschwächt hatte und die deshalb einen immer geringeren Gasaustausch lieferten, boten einen anderen Gang der Erscheinungen dar. Man sieht dieses in der siebenten Versuchsreihe. Die Kohlensäureausscheidung des nicht vergifteten Frosches war von 66 und 61 Milligramm für das Kilogramm Körpergewicht und die Stunde auf 21 Milligramm gesunken. Sie erhöhte sich unmittelbar nach der Curarevergiftung auf 43,5 Mgrm., fiel aber in der Folge dem allgemeinen Gesetze entsprechend auf 1,95 Mgrm. (No. 38 bis 42). Jene Zunahme der Kohlensäureaushauchung hing vielleicht mit einer Erscheinung zusammen, die ich schon an einem

anderen Orte[1]) erläutert habe. Man bemerkt bisweilen Wechselkrämpfe, z. B. in einzelnen Muskeln des Kopfes des Frosches kurze Zeit nach dem Beginne der Curarevergiftung. Das Thermogalvanometer zeigt dann an, dass die Eigenwärme des Thieres gestiegen ist.

Die Sauerstoffaufnahme erhöhte sich in unserem Falle sogleich, blieb aber im Anfange hinter der Kohlensäureausscheidung zurück (No. 41). Gab sich später die gewöhnliche Curarewirkung durch die geringen Mengen der frei gewordenen Kohlensäure zu erkennen, so betrug das Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes das $10^1/_2$-fache der Kohlensäure, obgleich die Aufsaugung von Sauerstoff schon wieder in Abnahme begriffen war (No. 42).

5. Uebermässig grosse Gaben von Curare, wie sie in der neunten Versuchsreihe angewandt wurden, liessen die Mengen der Kohlensäure und des verzehrten Sauerstoffes in mässigem Grade heruntergehen. Die allmähliche, nicht plötzliche Erniedrigung der Kohlensäure war vermuthlich der Grund, weshalb das Gewichtsverhältniss des aufgenommenen Sauerstoffes nicht ungewöhnlich gross ausfiel. Er erschien jedoch etwas höher als in den letzten Tagen der Gesundheit des Thieres (No. 55 bis 59). Die kirschrothe Farbe der Muskeln fehlte hier fast gänzlich und das Herz hatte schon alle Empfänglichkeit zwei Tage nach der Vergiftung eingebüsst.

6. Die zehnte Versuchsreihe lehrt, dass Frösche, deren Gaswechsel Anomalien schon vor der Vergiftung dargeboten hat, die eigenthümlichen Merkmale des Gasaustausches nach Curarevergiftung erst nach verhältnissmässig langer Zeit darbieten können. Das Thier, welches zuerst eine nicht unbedeutende Menge von Kohlensäure ausgeschieden hatte (No. 60), nahm später eine sehr geringe Menge dieses Gases auf (No. 61).[2]) Die Kohlensäureaushauchung war in der Folge gering und sank später auf eine sehr kleine Grösse (No. 62, 63). Man hatte eine abwechselnde Zu- und Abnahme derselben in den ersten zwei Tagen nach der Curarevergiftung (No. 62 bis 67). Der dritte brachte endlich die eigenthümlichen Merkmale zum Vorschein, so dass der Mittelwerth der ausgeschiedenen Kohlensäure nur 1,9 Milligramm für das Kilogramm Körpergewicht und die Stunde betrug und durchschnittlich dreizehn Mal so viel Sauerstoff aufgesogen wurde (No. 68). Der folgende Tag lieferte mehr Kohlensäure, aber ungefähr die gleiche Menge verzehrten Sauerstoffes. Das Gewicht derselben glich immer noch dem $5^1/_2$fachen von dem der Kohlensäure.

1) Pflüger's Arch. f. d. Physiol. Bd. I. S. 465 ff.
2) Vgl. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XII. S. 180.

7. Die nach der ersten Kalibehandlung vorgenommene Knallgasverpuffung lehrte, dass keinesfalls bedeutende Mengen von Kohlenoxyd, Kohlenwasserstoff oder Wasserstoff im gesunden Zustande oder kurz nach der Curarevergiftung ausgeschieden werden. Man hatte dagegen eine geringe Volumensabnahme nach der Verpuffung, die abermalige Kalibehandlung zeigte die Neubildung von etwas Kohlensäure so an, dass die Vermuthung nahe lag, es könnte eines oder mehrere der erwähnten Gase längere Zeit nach der Curarevergiftung in kleinen Mengen aufgetreten sein. Ein Fall der Art stimmte am Besten, wenn man die Annahme von blossem Grubengas der Berechnung zum Grunde legte.

8. Der Vergleich der durch den Quecksilberstand angezeigten Volumensänderung der Athemluft mit den Ergebnissen der eudiometrischen Analyse schien anzudeuten, dass die durch Curare getödteten Frösche bisweilen auch eine geringe Menge von Stickstoff aushauchen. Da aber die unvermeidlichen Beobachtungsfehler nicht als einfache Werthe, sondern mit grossen Zahlen multiplicirt in der Rechnung auftreten, so bleiben immer Zweifel offen, ob das Ergebniss derselben richtig sei oder nicht. Die der näheren Prüfung unzugänglichen organischen Dämpfe, welche in der Hautausdünstung des Frosches eben so gut, als in der der anderen Thiere davongehen, könnten überdies die Spannung des Endgases erhöhen und so die scheinbare Stickstoffausscheidung hervorrufen oder wenigstens die wirkliche vergrössern.

V.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

13.

Ueber die Synthese des Muscarins und über muscarinartig wirkende Ammoniumbasen.

Von

O. Schmiedeberg und E. Harnack.

I.

Die früher mitgetheilten Untersuchungen [1]) über die Zusammensetzung des Muscaringoldchlorids hatten für diese Verbindung die empirische Formel $C_5H_{14}NO_2Cl + AuCl_3$ ergeben, so dass, abgesehen von der Anzahl der H-Atome, eine Isomerie des Muscarins mit dem Betaïn vorlag. Die weitere Untersuchung stellte ferner fest, dass das freie Muscarin beim Erhitzen eine flüchtige Base liefert, welche leicht als Trimethylamin erkannt werden konnte. Das Muscarin ist daher eine Trimethylammoniumbase, von der sich das Cholin oder Hydroxäthylentrimethylammonium wie von dem Betaïn nur dadurch unterscheidet, dass es in der Aethylgruppe ein Atom O weniger enthält. Nach den bisherigen Angaben sollte bei der Oxydation des Cholins mit Salpetersäure Betaïn entstehen. Da indessen die Identität aller auf verschiedene Weise gewonnenen mit dem Cholin isomeren Trimethylammoniumbasen nicht völlig sicher gestellt war, so versuchten wir zunächst das aus Hühnereiern dargestellte Cholin durch Oxydation in das Muscarin überzuführen. Die Oxydationsversuche mit Kaliumpermanganat und Chromsäure fielen negativ aus; dagegen gelang es leicht, bei Anwendung von concentrirter Salpetersäure dieses Cholin in das Muscarin umzuwandeln. Wir glaubten

1) Harnack, Untersuchungen über Fliegenpilz-Alkaloide. Dieses Archiv, Bd. IV. S. 168. 1875.

daher, wie wir es in einer vorläufigen Mittheilung ausgesprochen haben [1]), dass die Bildung des Betaïns und Muscarins aus isomeren Cholinbasen erfolge. Diese Annahme fand indessen keine Bestätigung, indem sich bei der Untersuchung der aus Thier- und Pflanzenbestandtheilen gewonnenen und als Cholin, Neurin oder Sinkalin bezeichneten Basen herausstellte, dass diese untereinander und mit der synthetisch dargestellten Hydroxäthylenammoniumbase identisch sind und bei der Oxydation Muscarin liefern.

Das synthetische Cholin $N \begin{cases} (CH_3)_3 \\ CH_2 - CH_2.OH \\ OH \end{cases}$, wurde nach der Angabe von Wurtz durch Einwirkung von Aethylenchlorhydrin auf wässriges Trimethylamin bei einer Temperatur von 50—60° erhalten. Die Base wurde in das Platinsalz übergeführt und dieses durch Umkrystallisiren gereinigt.

Das Trimethylamin war theils von uns selbst aus Heringslake dargestellt, theils von Kahlbaum in Berlin bezogen worden. Das Aethylenchlorhydrin wurde nach der Methode von Wurtz durch Sättigen von Aethylenglykol mit Salzsäuregas und Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr auf 100°, das Glykol nach Hüfner durch Kochen von käuflichem Aethylenbromid mit einer wässrigen Lösung von Kaliumcarbonat gewonnen.

Die im Fliegenschwamm enthaltene und als Amanitin [2]) bezeichnete Base ist ebenfalls mit dem synthetischen Cholin identisch, wie die Vergleichung der Platinverbindungen ergab. Es sind dieselben grossen, gut ausgebildeten, klinorhombischen Tafeln, deren spitze Ecken meist abgeschnitten sind, so dass die Krystalle in Folge dessen sechsseitig erscheinen. Auch das aus diesem Fliegenschwamm-Cholin dargestellte Muscarin stimmt völlig mit dem aus dem synthetischen Cholin erhaltenen überein.

Die Identität des Sinkalins mit dem Cholin ist von Claus und Keesé [3]) festgestellt. Wir gewannen die Base aus schwarzem Senfsamen und überzeugten uns, dass das Platinsalz dieselben Formen wie beim synthetischen Cholin hat und durch Oxydation in Muscarin übergeführt werden kann.

Das Platinsalz des aus thierischen Bestandtheilen gewonnenen Cholins zeigt wegen der Gegenwart schwer zu beseitigender Verunreinigungen manches Eigenthümliche, so dass man

1) Centralblatt f. d. medic. Wissensch. 1875. No. 36.
2) Harnack, a. a. O. S. 169.
3) Journ. f. prakt. Chemie. 102. 24. 1867.

auf die Vermuthung kommen könnte, es bestehe dasselbe wenigstens theilweise aus einer von dem Aethylencholin verschiedenen Base.

Es wurde in dieser Richtung das Cholin aus Gehirnsubstanz, aus Hühnereiern und aus Lachstestikeln untersucht.

Zur Gewinnung des Cholins aus der Gehirnsubstanz wurde ein Brei von 26 Rindsgehirnen 2 Stunden lang mit einer Lösung von Baryumhydroxyd gekocht; aus dem eingedampften Filtrat ein in Wasser und Alkohol lösliches Extract hergestellt und aus der alkoholischen Lösung des letzteren die Gesammtmenge der Basen mit Platinchlorid ausgefüllt. Der mit Alkohol gut ausgewaschene Niederschlag löst sich in heissem Wasser nicht vollständig auf; es hinterbleibt eine bräunliche amorphe Substanz, von der ein Theil beim Behandeln mit viel kochendem Wasser mit gelber Farbe in Lösung geht und sich beim Erkalten der letzteren als feinkörnige amorphe Masse ausscheidet.

Beim Erkalten der auf dem Wasserbade concentrirten wässrigen Lösung scheidet sich die Platinverbindung der Gehirnbasen in Form eines Conglomerats kleiner, dünner, unregelmässiger, übereinander geschichteter, bräunlich-rother Krystalltafeln neben einer mässigen Menge eines amorphen, citronengelben Körpers aus, von dem ein Theil beim Behandeln der Krystallmasse mit kaltem Wasser ungelöst bleibt, während die Lösung eine dunkelbraungelbe Farbe und eine grosse Neigung zum Schäumen zeigt. Die gelbe, amorphe Platinverbindung lässt sich indessen selbst durch vielmaliges Umkrystallisiren nicht ganz entfernen. Dabei scheidet sich das Cholinplatinchlorid fast stets nur in Form jener Conglomerate aus. Eine Platinbestimmung ergab 31,73 pCt. Pt; die Rechnung verlangt 31,92 pCt., so dass die Menge der Verunreinigungen nur eine geringe sein kann.

In einzelnen wenigen Fällen treten bei den Krystallisationen grössere, tafelförmige Krystalle auf, welche beim Umkrystallisiren wiederum nur jene Conglomerate lieferten.

Um die Verunreinigungen fortzuschaffen, welche wahrscheinlich aus den Platinverbindungen leim- und peptonartiger Körper bestehen, wurde das Cholinplatinchlorid mit einem Ueberschuss von Chlorammonium zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahirt. Die alkoholische Lösung, welche das Cholinchlorid enthielt und noch ein wenig gefärbt war, wurde verdunstet und die rückständige Salzmasse wieder in die Platinverbindung übergeführt. Die letztere krystallisirte jetzt in zusammengehäuften, oft mehr als 1 Ctm. grossen, regelmässigen, aber äusserst dünnen klinorhombischen Tafeln.

Ein Theil des Cholinchlorids wurde über Schwefelsäure zur Krystallisation gebracht, die Krystalle auf Fliesspapier ausgebreitet, und das Ganze unter eine luftdicht schliessende Glasglocke ohne Schwefelsäure gesetzt, bis die Mutterlauge von dem Fliesspapier aufgenommen worden war. Das aus derartig gereinigtem Cholin dargestellte Platinsalz krystallisirt wie das synthetische.

Ein ähnliches Verhalten zeigt die rohe Platinverbindung des aus dem alkoholischen Auszug der Hühnereier und Lachstestikel dargestellten Cholins. Das letztere verdanken wir Herrn Prof. Fr. Miescher jun. in Basel. Er hatte das alkoholische Extract der Lachstestikel mit Barytwasser gekocht und den Rückstand der eingedampften Lösung mit Alkohol ausgezogen. Aus dieser alkoholischen Lösung gewannen wir das Cholin durch Fällen mit Platinchlorid, nachdem sie zuvor eingedampft und der Rückstand nochmals mit Alkohol behandelt worden war. In derselben Weise wurde das Cholin aus dem Dotter der Hühnereier dargestellt.

Die unmittelbar gewonnenen Platinverbindungen krystallisiren auch in diesen Fällen nur in Form dünner, unregelmässig begrenzter und zusammengehäufter Plättchen, welche stets einen dunkleren und matteren Farbenton haben, als die Krystalle des ganz reinen Cholinplatinchlorids. Wenn man jene indessen einer mässigen Oxydation mit Salpetersäure unterwirft, so dass der grösste Theil des Cholinplatinchlorids noch unverändert bleibt, so krystallisirt dieses jetzt völlig in derselben Weise wie die Platinverbindung des reinen synthetischen Cholins. Es sind hier also die Verunreinigungen durch Oxydation fortgeschafft. Dieses Verfahren empfiehlt sich ganz besonders zur Reinigung des rohen Cholinchlorids. Man erhält darnach 1—2 Ctm. lange, gut ausgebildete Krystalle des Platindoppelsalzes.

Wir haben geglaubt, den Einfluss der Verunreinigungen auf die Krystallisation des Cholinplatinchlorids etwas ausführlicher beschreiben zu müssen, weil dieses Verhalten geeignet ist, zu der Annahme besonderer Basen in jenen Producten des Thierleibes zu verleiten. Ausser solchen Verunreinigungen konnte von uns keine Spur einer anderen Ammoniumbase, namentlich auch nicht das Vinyltrimethylammonium unter den Zersetzungsproducten der Lecithine nachgewiesen werden.

Bei der Oxydation des Cholins zu Muscarin kann man sowohl das Chlorid als auch die Platinverbindung des ersteren verwenden.

Das Cholinchlorid stellt man aus dem Platinsalz am zweckmässigsten

durch Eindampfen der Lösung des letzteren mit der äquivalenten Menge von Chlorkalium und Extrahiren der eingetrockneten Masse mit Alkohol dar.

Die Oxydation muss bei Gegenwart von möglichst wenig Wasser vorgenommen werden. Man befreit daher das zerfliessliche Cholinchlorid, so weit es geht, von letzterem und wendet sehr concentrirte Salpetersäure im Ueberschuss an. Die Oxydation verläuft beim Erwärmen auf dem Wasserbade sehr lebhaft. Wenn die Entwicklung von salpetriger Säure etwas nachgelassen hat, erwärmt man unter Zusatz einer neuen Menge von Salpetersäure vorsichtig über der Gasflamme noch etwas stärker. Eine Grenze lässt sich indessen für diese Operation nicht angeben. In der Regel bleibt ein Theil des Cholins dabei noch unverändert.

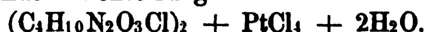
Man löst sodann das abgekühlte Oxydationsproduct in Alkohol und fällt die Basen mit Platinchlorid aus. Das schwer lösliche Muscarinplatinchlorid reinigt man durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser; das unverändert gebliebene Cholinchlorid unterwirft man als Platinsalz einer weiteren Oxydation.

Zweckmässiger ist es von vorneherein das Cholinplatinchlorid zur Oxydation zu verwenden. Man übergiesst das letztere im getrockneten und gepulverten Zustande mit concentrirter Salpetersäure, erwärmt anfangs gelinde bis zur Lösung des Platinsalzes und verdampft sodann die Lösung unter Umrühren vorsichtig, aber rasch zur Trockene. Sodann befreit man die abgekühlte Masse durch Auswaschen mit Alkohol von der überschüssigen Säure und von stickstofffreien Zersetzungsproducten und behandelt den Rückstand mit kaltem Wasser, wobei das unveränderte Cholinplatinchlorid in Lösung geht, während die schwer lösliche Muscarinverbindung zurückbleibt. Aus dem Filtrat kann man durch Eindampfen neue Mengen von Muscarinplatinchlorid durch Oxydation gewinnen; da auch hier ein ansehnlicher Theil der Cholinverbindung bei der ersten Operation der Oxydation entgeht. Es ist zweckmässig, die letztere in dieser Weise mehrmals zu wiederholen, statt sie bei jeder Operation zu weit zu treiben. Trotzdem lässt sich ein grosser Verlust an Substanz durch Bildung von Nebenproducten, besonders unter Einwirkung der salpetrigen Säure nicht vermeiden.

Wenn man bei der Oxydation verdünnte Salpetersäure anwendet, so entstehen mancherlei Nebenproducte. In einem derartigen Falle war eine concentrirte wässrige Lösung von synthetischem Cholinplatinchlorid mit Salpetersäure auf dem Wasserbade eingedampft und dann noch weiter bis zur Trockene des Rückstandes erhitzt worden.

Hierbei hatte sich kaum eine Spur von Muscarin gebildet. Das Cholin war zum grössten Theil in die Platinverbindung einer Base umgewandelt, welche als Nitroverbindung jenes Productes anzusehen ist, welches früher bei rascher, trockener Destillation des Cholins erhalten worden war und aus diesem durch Austritt von CH_3 entstanden zu sein scheint.[1]) Das Platinsalz dieses Nitroproductes ist in Wasser ziemlich leicht löslich und scheidet sich aus der concentrirten Lösung in grossen, glänzenden Krystallen aus, welche an der Luft und über Schwefelsäure sehr rasch verwittern.

Es hat die Zusammensetzung:



$$(C_4H_{10}N_2O_3Cl)_2 + PtCl_4 + 2H_2O.$$

I. 0,4007 trockener aber nicht verwitterter Substanz verloren bei 110° bis zum constanten Gewicht 0,0204 H_2O = 5,09 pCt.; berechnet für $2H_2O$ = 5,04 pCt.

II. 0,3803 wasserfreier Substanz vom vorigen Präparat gaben 0,1096 Platin = 28,82 pCt.

III. 0,3332 wasserfreier Substanz einer anderen Darstellung gaben 0,0957 Platin = 28,72 pCt.

IV. 0,5768 Substanz vom vorigen Präparat gaben bei der Verbrennung 0,3024 CO_2, entsprechend 0,0824 C = 14,29 pCt., und 0,1541 H_2O entsprechend 0,0171 H = 2,96 pCt.

V. 0,7116 Substanz vom vorigen Präparat gaben nach der Methode von Dumas 47,18 C.-Ctm. N bei 0° und 0,760 M. Quecksilberdruck, entsprechend 0,05929 Grm. N = 8,33 pCt.

	I.	II.	$(C_4H_{10}N_2O_3Cl)_2 + PtCl_4$ berechnet:
C	14,29	—	14,15
H	2,96	—	2,95
N	8,33	—	8,26
Pt	28,72	28,82	29,09

Eine genauere Untersuchung dieser Base haben wir nicht ausgeführt.

Betaïn haben wir als Oxydationsproduct des Cholins nicht beobachtet, indessen sind unsere Versuche nicht speciell auf den Nachweis desselben gerichtet gewesen.

Das in der beschriebenen Weise gewonnene Muscarinplatinchlorid wird durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt. Es scheidet sich aus der concentrirten Lösung beim Erkalten in Form mehr oder weniger gut ausgebildeter Octaëder aus, welche selten die Grösse eines Stecknadelkopfes überschreiten. Zuweilen sind die octaëdrischen Formen zu eigenthümlichen, einer spitz zulaufenden Federfahne ähnlichen Aggregaten vereinigt.

1) Harnack, a. a. O. S. 187.

Die Verbindung hat die Zusammensetzung:



$$(C_5H_{14}NO_2Cl)_2 + PtCl_4 + 2H_2O.$$

Sie verliert beim Trocknen sehr schwer ihr Krystallwasser. Das zweite Molecül H_2O geht meist erst kurz vor der Zersetzung fort, welche bei 150—155 ° erfolgt.

I. Muscarinplatinchlorid aus synthetischem Cholin, über Schwefelsäure getrocknet. 0,1880 Substanz gaben 0,0540 Platin = 28,72 pCt.

II. Muscarinplatinchlorid aus Eiercholin über Schwefelsäure getrocknet. 0,3320 Substanz gaben 0,0945 Platin = 28,46 pCt.

III. Muscarinplatinchlorid aus synthetischem Cholin, über Schwefelsäure getrocknet. 1,4222 Substanz verloren nach längerem Trocknen bei 125—130 ° bis zum constanten Gewicht 0,0746 H_2O = 5,25 pCt.

IV. 0,2484 der vorigen wasserfreien Substanz gaben 0,0748 Platin = 30,11 pCt.

V. Muscarinplatinchlorid aus Gehirncholin; durch Trocknen bei 140—145 ° wasserfrei erhalten. 0,4992 Substanz gaben 0,1516 Platin = 30,36 pCt.

1. $(C_5H_{14}NO_2Cl)_2 + PtCl_4 + 2H_2O$; nach dem Trocknen über Schwefelsäure.

	I.	II.	Mittel:	berechnet:
Platin	28,72	28,46	28,59	28,75.

2. $(C_5H_{14}NO_2Cl)_2 + PtCl_4$; krystallwasserfreie Substanz.

	IV.	V.	Mittel:	berechnet:
Platin	30,11	30,36	30,23	30,35.

Berechnet für 2 Mol. Krystallwasser 5,25 pCt. H_2O-verlust, gefunden 5,25 pCt.

Die Goldverbindung $(C_5H_{14}NO_2Cl + AuCl_3)$ des künstlich dargestellten Muscarins stimmt mit der früher beschriebenen[1]), aus dem Fliegenpilzmuscarin gewonnenen völlig überein.

I. Muscaringoldchlorid aus Hühnereiercholin; bei 100—110 ° getrocknet; 0,9378 Substanz gaben 0,4503 CO_2, entsprechend 0,1228 C = 13,09 pCt. und 0,2610 H_2O, entsprechend 0,0290 H = 3,09 pCt.

II. 0,3180 Substanz vom vorigen Präparat gaben 0,1368 Au = 43,02 pCt.

III. Muscaringoldchlorid aus synthetischem Cholin; 0,2200 Substanz gaben 0,0939 Au = 42,68 pCt.

IV. Muscaringoldchlorid aus dem Fliegenpilzcholin (Amanitin) bei 110 ° getrocknet. 0,1682 Substanz gaben 0,0724 Au = 43,04 pCt.

	I.	II.	III.	berechnet:
C	13,09	—	—	13,10
H	3,09	—	—	3,06
Au	43,02	42,68	43,04	42,80.

Um das Muscarinchlorid zu erhalten, verdampft man die

1) Harnack, a. a. O.

wässrige Lösung der Platinverbindung mit einem Ueberschuss von Chlorkalium zur Trockne und extrahirt mit absolutem Alkohol, wobei das Muscarin in Lösung geht. Die Entfernung des Chlorkaliums erreicht man noch vollständiger, wenn man die Lösung nochmals zur Trockne eindampft, den Rückstand mit absolutem Alkohol behandelt, der alkoholischen Muscarinchloridlösung 1/4 Volum Chloroform zusetzt und sie nach einiger Zeit filtrirt. Ohne einen Ueberschuss von Chlorkalium findet keine vollständige Umsetzung des Muscarinplatinchlorids statt. Beim Zersetzen der Gold- oder Platindoppelverbindung besonders der letzteren mit Schwefelwasserstoff wird ein Theil des Muscarins wieder zu Cholin reducirt.

Aus der concentrirten alkoholischen, etwas Chloroform enthaltenden Lösung scheidet sich das Muscarinchlorid beim Stehen unter einer luftdicht schliessenden Glasglocke öfters in grösseren, farblosen, glänzenden, nicht ganz regelmässig begrenzten Krystallen, häufig aber nur in Form verschieden gruppirter Nadeln oder gut ausgebildeter zugespitzter Säulen aus, welche über Schwefelsäure nicht verwittern und an der Luft ziemlich leicht zerfliessen.

Das Muscarinhydroxyd, $N \begin{cases} (CH_3)_3 \\ C_2H_5O_2 \\ OH \end{cases}$, erhält man durch Behandeln des Chlorids mit feuchtem Silberoxyd. Es bildet nach dem Eindampfen der wässrigen Lösung im Vacuum eine leicht zerfliessliche, stark alkalisch reagirende, im Exsiccator krystallinisch erstarrende Masse.

Obgleich eine Vergleichung dieses künstlichen Muscarins mit dem aus dem Fliegenschwamm gewonnenen nach allen Richtungen hin aus Mangel an Material bisher nicht möglich war, so unterliegt es doch keinem Zweifel, dass beide Basen nicht bloss isomer, sondern miteinander identisch sind, da sie sowohl in ihren sehr charakteristischen Wirkungen auf den thierischen Organismus als auch in allen anderen Eigenschaften, soweit diese untersucht werden konnten, völlig miteinander übereinstimmen.

Fragen wir nun nach der Constitution des Muscarins, so ergibt sich zunächst, dass es wie das Cholin eine Trimethylammoniumbase ist, da es durch Reduction in das letztere zurückverwandelt wird und beim Erhitzen Trimethylamin liefert.

Zur Gewinnung des letzteren wurde Muscarinchlorid aus Eiercholin bei Gegenwart von Wasser und Bleioxyd der Destillation bis zur Trockene unterworfen; der Rückstand sodann ein wenig stärker erhitzt und nach Zusatz von Wasser von neuem destillirt.

Diese Operation wurde so lange wiederholt, bis keine erheblichen Mengen der nach Trimethylamin riechenden flüchtigen Base mehr übergingen. Eine Abscheidung von Kohle hatte hierbei nicht stattgefunden. Das Chlorid der erhaltenen Base verhielt sich gegen die Hofmann'schen Reactionen auf primäre und secundäre Amine negativ.

I. 0,2347 der Goldverbindung gaben 0,1154 Au = 49,16 pCt.

II. 0,2754 Substanz von einer anderen Darstellung gaben 0,1350 Au = 49,02 pCt.

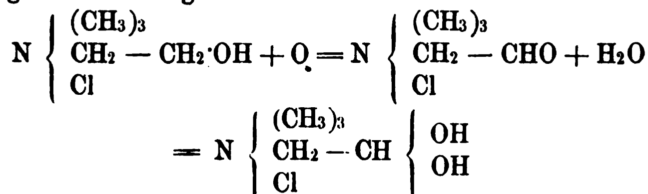
Die Rechnung verlangt 49,24 pCt.

Für die empirische Formel des Muscarinchlorids: $C_5H_{14}NO_2Cl$, gegenüber einer mit weniger H sprechen die bei den Analysen des Goldsalzes für den H gefundenen Zahlen, da sie untereinander eine grosse Uebereinstimmung zeigen.[1])

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	Mittel:
H	3,12	3,09	3,14	3,23	3,05	3,09	3,12.

Die Formel des Goldsalzes mit H_{14} verlangt 3,06 pCt. H, während eine solche mit H_{12} nur 2,63 pCt. H enthält.

Da man ferner annehmen darf, dass die Oxydation des Cholins sich an demselben C-Atom vollzieht, an dem sich das Hydroxyl findet, dass also im Muscarin beide O-Atome demselben C-Atom angehören, so bleibt für diese Base gegenüber dem Betaïn, welches die Carboxylgruppe enthält, nur eine wahrscheinliche Art der Bindung der beiden O-Atome übrig; d. h. es muss in dem Muscarin dieselbe Atomgruppe angenommen werden, welche für das Chloralhydrat charakteristisch ist. Das Muscarin würde sich demnach zu dem Betaïn ähnlich verhalten, wie das Chloralhydrat zu der Trichloressigsäure, und der Vorgang bei der Oxydation des Cholinchlorids sich folgender Weise gestalten:



$$N \begin{cases} (CH_3)_3 \\ CH_2 - CH_2{\cdot}OH + O = N \\ Cl \end{cases} \begin{cases} (CH_3)_3 \\ CH_2 - CHO + H_2O \\ Cl \end{cases}$$

$$= N \begin{cases} (CH_3)_3 \\ CH_2 - CH \begin{cases} OH \\ OH \end{cases} \\ Cl \end{cases}$$

Es entsteht, wie bei der Aldehydbildung aus dem Alkohol, unter Austritt von H_2O die den Aldehyden eigenthümliche Gruppe CHO, welche wie im Chloral 1 Mol. H_2O bindet; vielleicht dasselbe Mol., welches bei der Oxydation entsteht. Diese Constitution würde die Reducirbarkeit des Muscarins zu Cholin sowie seine alkalische Reaction gegenüber dem neutral reagirenden Betaïn leicht erklären.

---

1) Vgl. S. 107 u. **Harnack**, a. a. O. S. 174.

Ob der O in dem Muscarin in der That in Form von Hydroxylen enthalten ist, lässt sich hier so wenig mit Gewissheit entscheiden, wie bisher beim Chloralhydrat. Dieses gibt nach V. Meyer und Dulk[1]) bei der Einwirkung von Acetylchlorid kein Product, in welchem 2H durch Acetyl ersetzt sind. Es findet vielmehr unter Austritt von Wasser eine directe Addition von Chloral und Acetylchlorid statt.

Auch im Muscarin lassen sich 2 Atome H nicht durch ein Säureradical substituiren. Essigsäureanhydrid wirkt auf das Muscarinchlorid bis zur Zersetzungstemperatur, welche bei 150° liegt, nicht ein. Beim Erhitzen von Muscarinchlorid mit Benzoylchlorid entsteht ein Product, welches einer einfachen Substitution von H nicht entspricht.

Aehnlich verhält sich das Cholinchlorid. Die genauere Untersuchung dieser Substitutionsproducte sowie die Darstellung isomerer und homologer Muscarinbasen muss späteren Arbeiten vorbehalten bleiben.

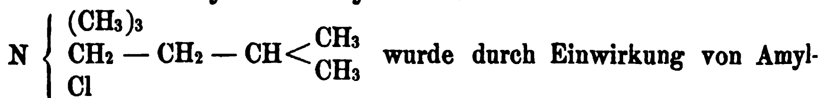
II.

Nach der Darstellung des Muscarins lag der Gedanke nahe, dass die giftigen Eigenschaften dieser Base mit der eigenthümlichen Stellung der O-Atome innerhalb des Molecüls in Zusammenhang zu bringen seien, und dass in Folge dessen zwischen dem Betaïn und dem Muscarin auch in Bezug auf die Wirkungen das ähnliche Verhältniss bestehe, wie zwischen der — soweit die Säurenatur nicht in Betracht kommt — unwirksamen Trichloressigsäure und dem Chloralhydrat.

Es hat sich indessen die Thatsache herausgestellt, dass auch einzelne sauerstofffreie Trimethylammoniumbasen ähnliche Wirkungen auf den thierischen Organismus ausüben, wie das Muscarin.

Wir haben in dieser Richtung das Isoamyltrimethylammoniumchlorid und eine Valeryltrimethylammoniumbase untersucht.

Das Isoamyltrimethylammoniumchlorid:



$$N \left\{ \begin{array}{l} (CH_3)_3 \\ CH_2 - CH_2 - CH{<}^{CH_3}_{CH_3} \\ Cl \end{array} \right.$$

wurde durch Einwirkung von Amylbromid auf wässriges Trimethylamin bei 100° erhalten. Das erstere war aus dem käuflichen Amylbromid durch fractionirte Destillation dargestellt (Siedp. 119—120°C. uncor.). Aus dem Bromid der gewonnenen Base wurde durch Behandeln mit Bleihydroxyd und Neutralisiren mit Salzsäure das Chlorid dargestellt und dieses in die

1) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 171. S. 65. 1874.

Platinverbindung übergeführt. Letztere scheidet sich beim Erkalten der heiss concentrirten wässrigen Lösung in kleinen, dünnen, sechsseitig erscheinenden Tafeln aus, welche beim Liegen in der Mutterlauge innerhalb 2—3 Wochen sich allmählich in grosse, schön glänzendroth gefärbte tafelförmige Krystalle umwandeln. Die Platinbestimmung ergab 29,10 und 28,89 pCt. Pt, im Mittel 28,99 pCt.; die Rechnung verlangt 29,44 pCt. Pt.

Das Chlorid erhält man durch Zersetzen der Platinverbindung mit Schwefelwasserstoff oder, wie beim Muscarin, mit Chlorkalium. Im ersteren Falle verjagt man die überschüssige Salzsäure auf dem Wasserbade, im letzteren behandelt man die zur Trockene eingedampfte Masse zur Trennung vom überschüssigen Chlorkalium mit Chloroform, worin das Amyltrimethylammoniumchlorid sich leicht löst. Dieses hinterbleibt nach dem Verdunsten seiner Lösungen zunächst in Form eines Syrups, welcher auf dem Wasserbade oder über Schwefelsäure sogleich zu einer Krystallmasse erstarrt, die an der Luft sehr leicht zerfliesst.

Das Valeryltrimethylammoniumchlorid: $N \left\{ \begin{array}{l} (CH_3)_3 \\ C_5H_9 \\ Cl \end{array} \right.$, stellt man aus dem käuflichen Amylenbromid dar, indem man es während einiger Tage bei 50—60° auf wässriges Trimethylamin einwirken lässt und das Product in wässriger Lösung unter Erwärmen mit frisch gefälltem Silberoxyd behandelt. Hierbei scheint sich nur die Valerylbase zu bilden. Man neutralisirt diese mit Salzsäure, und fällt sie aus alkoholischer Lösung mit Platinchlorid aus. Beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser scheidet sich das Valeryltrimethylammoniumplatinchlorid beim Erkalten der concentrirten Lösungen in gelben, grösseren oder kleineren halbkugelförmigen Massen aus, die aus dicht aneinanderliegenden, kleinen, unregelmässigen Krystallplättchen bestehen, welche auch bei längerem Liegen in der Mutterlauge keine Veränderung erfahren.

Dieses Platindoppelsalz hat die Formel:



$$(C_8H_{18}NCl)_2 + PtCl_4 + H_2O.$$

Das Wasser lässt sich jedoch durch Trocknen nicht entfernen; gegen 150° tritt Zersetzung der Verbindung ein, bevor das Krystallwasser fortgegangen ist. Die Analysen beziehen sich daher auf die über Schwefelsäure oder bei 100° getrocknete Substanz.

I. 0,2745 Substanz gaben 0,0795 Pt = 28,96 pCt.
II. 0,3775 Substanz vom vorigen Präparat gaben 0,1093 Pt = 28,95 pCt.

III. Das vorige Präparat nochmals umkrystallisirt. 0,4151 Substanz gaben 0,1200 Pt = 28,91 pCt.

IV. 0,3051 Substanz von demselben Präparat gaben 0,0882 Pt = 28,91 pCt.

V. Das Präparat von III. und IV. weiter umkrystallisirt. 0,2786 Substanz gaben 0,0806 Pt = 28,93 pCt.

VI. 0,4256 Substanz vom Präparat III und IV gaben 0,4377 CO_2, entsprechend 0,1194 C = 28,04 pCt. und 0,2110 H_2O, entsprechend 0,0234 H = 5,51 pCt.

	I.		II.		III.	berechnet:
C	28,04	—	—	—	—	28,05
H	5,51	—	—	—	—	5,55
Pt	28,91	28,91	28,96	28,95	28,93	28,84

Die aus dem reinen Chlorid dargestellte Goldverbindung krystallisirt in dünnen, unregelmässigen, in kaltem Wasser schwer löslichen Plättchen. Sie enthält kein Krystallwasser. Beim Erhitzen schmilzt sie zu einer orangefarbenen Flüssigkeit, welche beim Erkalten zu einer gelben Masse erstarrt; dabei findet kein Gewichtsverlust statt.

0,4297 Substanz gaben 0,1801 Au = 41,91 pCt.;
die Formel $C_8H_{18}NCl + AuCl_3$ verlangt 42,06 pCt. Au.

Das Valeryltrimethylammoniumchlorid, welches man in derselben Weise wie die entsprechende Amylverbindung aus dem Platinsalz darstellt, bildet eine in Wasser, Alkohol und Chloroform leicht lösliche syrupartige Masse, welche erst nach längerem Stehen über Schwefelsäure krystallinisch erstarrt und an der Luft sogleich wieder zerfliesst.

Beide Basen sind sehr giftig. Wenige Milligramme genügen bei subcutaner Application, um Katzen im Wesentlichen unter den Erscheinungen der Muscarinwirkung zu tödten. Doch fehlt die Pupillenverengerung und lässt sich auch nicht durch Einträufeln der concentrirten Lösungen in das Auge hervorrufen.

An Fröschen bringen beide Präparate einen diastolischen Herzstillstand hervor, der durch Atropin leicht aufgehoben werden kann. Es sind indessen zur Erzeugung eines vollständigen diastolischen Stillstandes Gaben von mindestens 1 Mgrm. der Chloride erforderlich, während die Grenze der entsprechenden Muscarinwirkung bei $^1/_{30}$—$^1/_{40}$ Mgm. liegt. Nach etwas grösseren Gaben stellen sich bald allgemeine Lähmungserscheinungen ein, auch wenn das Herz durch kleine Mengen von Atropin vor der Einwirkung des Giftes geschützt ist. Dieselben beruhen auf einer curareartigen Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen. Doch scheinen auch andere nervöse Apparate und selbst die Muskeln an der Lähmung sich zu betheiligen.

VI.

Mittheilungen aus dem pathologischen Institute zu Giessen.

Beiträge zur Kenntniss der Entstehung der sogenannten Fibrincylinder nebst Bemerkungen über Mikrococcenanhäufungen in der Niere bei Blutstauung.

Von

Cand. med. Paul Weissgerber und Prof. Perls.

Wir haben uns im Verlaufe des letzten Jahres vielfach mit der Frage über die Entstehung der sogenannten Fibrincylinder, d. h. der in den Nierenkanälchen sich bildenden homogenen — mehr hyalinen oder mehr wachsartigen — Cylinder beschäftigt und es ist uns gelungen, durch Anwendung einer neuen Methode, Circulationshindernisse zu senden, sowie durch Benutzung combinirter Tingirungen bei der mikroskopischen Untersuchung Resultate zu erhalten, die für die Auffassung der Natur jener Gebilde nicht werthlos sein dürften. Die angestellten Experimente haben gleichzeitig einen Befund ergeben, der auf das heikle Thema der Mikrococcenanhäufungen etwas Licht wirft, und in der Hoffnung, dass es nicht blos uns selbst möglich sein wird, die Versuche nach anderen Richtungen hin noch fortzusetzen, sondern dass dieselben auch in anderen Instituten der Prüfung und weiteren Ausführung gewürdigt werden mögen, erlauben wir uns hier die bisher erhaltenen Resultate mitzutheilen und die Bedeutung, die wir ihnen glauben beilegen zu dürfen, zu besprechen.

I. Das mikroskopische Verhalten der Cylinder innerhalb der Niere.

Der erste und nächstliegende Weg, über die Natur der sogenannten Fibrincylinder Aufschluss zu bekommen, ist gewiss derjenige der mikroskopischen Untersuchung der betreffenden Nieren. Bei Prüfung der Literatur finden wir hauptsächlich drei Arbeiten

der neueren Zeit, die sich eingehend derselben widmen, und die in gewisser Beziehung zu übereinstimmenden Resultaten kommen.

Axel Key (Schmidt's Jahrb. 1867. Bd. 114. S. 171.) unterscheidet von den hier in Betracht kommenden Cylindern, welche er in den Nieren von Intermittenskranken fand, wachsige, gelatinöse und hyaline und sondert letztere wieder in hyalin-wachsige und hyalin-gelatinöse. Die Epithelien der untersuchten Nieren waren z. Th. gelatinös und wachsig entartet und durch Zusammenlagerung derselben sollen die gleichnamigen Cylinder, die gelatinösen und wachsigen, entstehen. Die hyalin-gelatinösen und hyalin-wachsigen Cylinder dagegen fasst er als Secretionsproduct der Epithelien auf und stützt seine Ansicht darauf, dass die Substanz, in welcher die Protoplasmakörnchen der Epithelien eingelagert sind, mit den fraglichen Cylindern in Bezug auf Consistenz und Verhalten gegen Reagentien nahezu übereinstimme und unter gewissen Umständen in Form von Tropfen aus den Zellen heraustrete.

Ottomar Bayer (Archiv f. Heilkunde. 1868. S. 136 ff.) lässt sämmtliche homogene Cylinder, auch die hyalinwachsigen und hyalingelatinösen Key's, durch Zusammenlagerung veränderter Epithelien entstehen. In allen Nieren, welche sogenannte Fibrincylinder enthielten, fand er auffallend homogene, durchscheinende, vielfach gestaltete Epithelien mit meist zarten und schwach begrenzten Contouren, in welchen theilweise an Stelle des nicht mehr erkennbaren Kernes kleine Körnchen lagen. An anderen Stellen sah er cylinderförmige Ausgüsse der Kanälchen, welchen jede Spur von Zellengrenze abging, die aber in nicht viel differirender Entfernung von einander die Körnchengruppen enthielten, welche in noch deutlich erkennbaren Epithelien weiter oben im Kanalsystem die Stelle des Zellenkernes einnahmen. B. glaubte so den Uebergang von veränderten Epithelien bis zu ganz homogenen Cylindern verfolgen zu können.

Rovida (Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre d. Menschen und d. Thiere. 1873. S. 182 u. ff.) stützt seine Angaben vorzugsweise auf die Untersuchung einer diffus entzündeten Niere, welche noch nicht geschrumpft war. Ausser Veränderungen der Epithelien fand er ganz homogene, manchmal leicht körnige Kugeln im Lumen der Harnkanälchen, welche durch die Farbe und das Lichtbrechungsvermögen den gelben Cylindern sehr ähnlich waren und nach Färbung mit Hämatoxylin keine Spur von Kernen erkennen liessen. Auf Querschnitten der Kanälchen ragten diese Kugeln aus dem Leibe der Epithelien in die Lichtung hervor und konnten an vorher iso-

lirten Zellen durch Bewegung mit dem Deckgläschen nicht von der Zelle getrennt werden. Nach diesem Befunde hält Rovida die Möglichkeit, dass gelbe Cylinder als Secretionsproduct der Zellen entstehen, für bewiesen, er schliesst jedoch die directe Entstehung derselben aus den Epithelien nicht aus.

In ähnlicher Weise wie Rovida hatte schon früher Oertel (Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. Bd. VIII. 1871. S. 291 ff.) in den Nieren von Kaninchen, denen croupös-diphtheritische Membranen in die Trachea geimpft waren, in welchen (Nieren) die Epithelien mit Mikrococcen dicht erfüllt waren, das Austreten grosser, „hyaliner Plasmakugeln" beobachtet, von welchen theilweise das Lumen der Harnkanälchen vollständig erfüllt wurde. Er schildert weiter, dass aus den degenerirenden Epithelien, indem sich dieselben von der Wand ablösen, homogene Cylinder entstehen, welche zum „grossen Theil mit den Epithelcylindern übereinstimmen, welche wir bei acuter Nephritis zu finden gewohnt sind". Die Entstehung wirklicher, hyaliner Cylinder aus jenen Tropfen hat er selbst nicht beobachtet; doch zweifelt er nicht, dass dieselben bei längerer Dauer des Processes nach Elimination der Epithelialcylinder sich durch Ausscheidung von Plasmamassen aus dem subepithelialen Gewebe und den Gefässen gebildet hätten.

Während diese Beobachter also übereinstimmend zu dem Resultate kommen, dass die homogenen Nierencylinder ein Product der Epithelien sind und ihre Anschauungen nur darüber auseinandergehen, ob man jene Cylinder direct als Conglomerat veränderter, gequollener Epithelien anzusehen hat, oder ob sie von Secretionsproducten jener Epithelien gebildet werden, finden wir in den wichtigsten pathologischen Lehrbüchern eine ganz andere Anschauung vertreten. Für Rindfleisch (neuere Auflagen seines Lehrbuches), Klebs (Handbuch), Bartels (Nierenkrankheiten in Ziemssen's Handbuch) sind die Fibrincylinder fast ausnahmslos nicht Abkömmlinge der Epithelien, sondern Derivate des Blutes, also Exsudationsproducte. Diese Anschauung hat heute zu Tage a priori viel für sich; bei der in den sechsziger Jahren herrschenden Virchow'schen Anschauung, dass die Entzündungsproducte von den Gewebszellen als ein Secret derselben geliefert werden, war es natürlich, dass man auch die Entstehung der Fibrincylinder so erklärte, und wir finden dem entsprechend bei C. O. Weber (Handb. d. allgem. u. spec. Chirurgie. 1865. Bd. 1. S. 330) die Angabe, dass die homogenen Cylinder gleich den croupösen Pseudomembranen durch eine Faserstoffumwandlung der Zellen gebildet werden. Auch E. Wagner

(Handb. d. allg. Pathologie. 6. Aufl. S. 429) überträgt seine Ansicht von der Bildung der croupösen Membranen durch Umwandlung der Zellen auch auf die Fibrincylinder. Die Cohnheim'schen Experimente aber haben es wieder wahrscheinlicher gemacht, dass die Entzündungsproducte wesentlich durch einen Exsudationsprocess geliefert werden, und es liegt gar zu nahe, den fibrinösen und croupösen Exsudaten der Schleim- und serösen Häute analog auch die Ausfüllung der Harnkanälchen zu deuten. Indessen Specialarbeiten, die diese Annahme unterstützen, stehen unseres Wissens jenen oben erwähnten Arbeiten nicht gegenüber und wir hielten es daher zunächst für wichtig, durch eigene Untersuchung einer grossen Reihe pathologischer Nieren einen Aufschluss darüber zu gewinnen, welche der beiden Auffassungen dem mikroskopischen Befunde besser entspricht. Natürlich haben wir vorwiegend Nieren von Morbus Brightii zur Untersuchung genommen und zwar aus verschiedenen Stadien desselben. Die Untersuchung derselben geschah nach Erhärtung in Chromsäure, Müller'scher Flüssigkeit, 5proc. doppelt-chromsaurem Ammoniak. Ganz besonders werthvoll erschien uns die Erhärtung in Chromsäure, da Schnitte solcher Nieren sich in essigsaurem Carmin sehr leicht so färben lassen, dass lediglich das Bindegewebe und die Cylinder sich roth färben, die Epithelien dagegen gelb bleiben, eine Abgrenzung, die offenbar verschwinden muss, wo es Uebergänge zwischen den Substanzen der Epithelien und der Cylinder gibt. Bei den in Müller'scher Flüssigkeit und chromsaurem Ammoniak erhärteten Präparaten gelingt es oft durch ammoniakalisches Carmin eine Doppelfärbung in umgekehrtem Sinne zu erzielen, Epithelien roth, Cylinder gelb; indessen verwischt sich dieser Unterschied, je frischer und jünger die Cylinder sind. — Zur Untersuchung kamen Nieren der verschiedensten pathologischen Zustände, cyanotische Induration, amyloide Degeneration, Infarcte, tuberculöse Veränderungen, acute und chronische fettige Degeneration, vor Allem aber und in reichlichster Menge diffuse Nephritiden frischeren und älteren Stadiums. Diejenigen Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen, die uns für die Deutung der homogenen Cylinder wichtig zu sein scheinen, sind wesentlich folgende:

1. Sehr gewöhnlich findet man das Epithel der mit homogenen Cylindern erfüllten Harnkanälchen sehr vollständig erhalten, als regelmässiger Kranz den Cylinder umgebend. In den tieferen Theilen der Harnkanälchen, den Schleifen und Sammelröhren, hat dieser Befund keine Bedeutung; jene Cylinder bestehen offenbar, wie die Betrachtung ihrer mannigfaltigen Formen lehrt, aus einer ausserordent-

lich weichen Substanz — auch die von Bartels (a. a. O. S. 73.) als besondere Art hervorgehobenen Thomas'schen Cylindroide entstehen wohl dadurch, dass die Cylinder der engen Schleifen, wenn sie in die geraden Harnkanälchen gelangen, hier in dem weiteren Lumen zusammengebogen werden — und liegen meistens in der Leichenniere nicht da, wo sie gebildet sind, sondern sind schon hinuntergepresst in eine andere Stelle des Kanalsystems. Aber die Cylinder kommen auch in den gewundenen Harnkanälchen der Rinde durchaus nicht so selten vor, wie man dies nach der Klebs'schen Angabe (a. a. O. S. 623) annehmen sollte; im Gegentheil in manchen Fällen frischer interstitieller Nephritis haben wir sie sogar vorwiegend in den gewundenen Harnkanälchen und in nächster Umgebung der Glomeruli gesehen (zwischen Glomerulus selbst und Kapsel sahen wir nie deutliche Cylindermasse); auch hier, wo man eine stattgehabte Ortsveränderung der Glomeruli nicht gut mehr annehmen konnte, fanden sich fast stets die Epithelien sehr wohl und regelmässig erhalten.

2. Man findet die homogenen Cylinder häufig in Nieren oder wenigstens an Stellen von Nieren- und zwar auch wieder der Rindensubstanz, an denen die Epithelien keine wesentlichen pathologischen Veränderungen zeigen; während umgekehrt oft Nieren mit hochgradiger Veränderung der Epithelien (trübe Schwellung bei acuten Infectionskrankheiten, fettige Degeneration bei Phosphorvergiftung, acuter, gelber Leberatrophie) sich frei von Cylindern. zeigen.

3. Helle Kugeln von der Beschaffenheit hyaliner Plasmakugeln kann man auch in cylinderfreien Nieren bei Wasserzusatz vorfinden und namentlich an Chromsäurepräparaten. Diese Kugeln haben mit Cylindern sicher nichts zu thun, wie schon daraus hervorgeht, dass man sie gar nicht selten auch innerhalb der Cylindermasse selbst liegen sieht, und dass man sie namentlich zwischen den Epithelien und der Masse des Cylinders als etwas Besonderes erkennt. Sie haben also offenbar eine ganz andere physikalische Beschaffenheit als die Masse des Cylinders, und da sie, abgesehen von ihrer Begrenzungsschicht, dasselbe Lichtbrechungsvermögen zeigen wie die umgebende Flüssigkeit und gegen Färbemittel sich indifferent verhalten, so sind diese tropfenförmigen Gebilde, wie man sie wohl am besten bezeichnet (vgl. Fig. 6 bei Bartels, a. a. O. S. 77.), wohl theils als Eiweiss- oder Schleimtropfen mit erhärteter Rindenschicht zu deuten, theils als Hohlräume, Vacuolen, die sich namentlich in den Erhärtungspräparaten zwischen Cylinder und Epithelien bilden müssen, wenn der Cylinder sich infolge der Erhärtung retrahirt und entsprechend den Stellen, wo die Masse des Cylinders zwischen zwei

nebeneinander liegende Epithelien hineinragte, zackige Vorsprünge bleiben. Ausser diesen ganz hellen, meist grösseren Kugeln fanden wir denn ferner gar nicht selten in pathologischen Nieren kleinere mehr gelbe und stärker lichtbrechende, die kleiner oder kaum grösser als rothe Blutkörperchen waren und theils einzeln, theils zusammengeballt lagen; sie wurden ebenso wie jene „Tropfen" sowohl innerhalb der Harnkanälchen, als auch in vereinzelten Präparaten der Oberfläche der Glomeruli oder der Innenfläche der Bowman'schen Kapsel anhaftend, gefunden. Ueber ihre Natur konnten wir nicht sicheren Aufschluss bekommen, aber betonen wollen wir erstens, dass wir weder deutliche Uebergangsbilder von ihnen zu Cylindermasse noch auch zu den Epithelien bekommen haben, und zweitens, dass an denjenigen Präparaten, an denen die Cylinder durch essigsaures Carmin gefärbt waren, diese globulären Gebilde, wie man sie wohl am besten im Gegensatze zu jenen tropfenförmigen bezeichnet, ungefärbt blieben. Ein Färbungsübergang zwischen ihnen, den Epithelien und den Cylindern wurde nirgends erhalten. Nicht selten schien es, als stellten diese globulären Gebilde in Umwandlung befindliche rothe Blutkörperchen dar. (Selbstverständlich bekommt man in pathologischen Nieren ausserdem auch mannigfaltige globuläre Salz- und Fettmassen, die namentlich bei der Untersuchung erhärteter Präparate in Glycerin auf den ersten Blick ähnlich sehen, aber durch Behandlung mit Säuren und Aether leicht erkannt werden.)

4. An vereinzelten Schnitten sahen wir die homogenen Cylindermassen, oder vielmehr Substanzen von gleicher Lichtbrechung und Reaction auch gegen Färbungsmittel, ausserhalb der Epithelien, zwischen diesen und der Tunica propria liegen, etwa die Hälfte oder $^2/_3$ der Peripherie einnehmend, die Epithelien durch sie in die Mitte des Lumens hineingedrängt; und auch hier zeigten sich dann zwischen der Cylindermasse und den Epithelien die erwähnten tropfenförmigen Vacuolen. Freilich muss man bei der Deutung derartiger, immerhin seltener Bilder vorsichtig sein; sowohl die amyloiden Verdickungen der Tunicae propriae, als auch die mehr bindegewebigen, können dieselbe homogene Beschaffenheit haben und letztere zeigen auch die Rothfärbung durch essigsaures Carmin. Aber auch durch die Untersuchung von Präparaten, die in Chlorpalladium erhärtet und dann mit Carmin gefärbt sind — eine Behandlung, bei der die bindegewebigen Verdickungen sich roth färben, die Cylindermassen orangegelb bleiben —, habe ich mich überzeugt, dass zuweilen Ausscheidung von Cylindermasse zwischen Tunica propria und Epithel vorkommt. Während die Beschaffenheit der vorhin besprochenen

und schon von Anderen (namentlich von Klebs a. a. O. S. 624. mit ähnlicher Deutung) beschriebenen globulösen und tropfenförmigen Gebilde uns die Entstehung der Cylinder durch Vermittelung derselben aus den Epithelien höchst unwahrscheinlich macht, schien gerade dieser bisher nicht betonte Befund ganz besonders dafür zu sprechen, dass die Cylinder als eine Exsudation, die in das Harnkanälchen hinein, von aussen her, von den Gefässen erfolgt, zu betrachten sind, und namentlich in einem Präparate (einer eigenthümlichen, heerdweise auftretenden Nephritis) sahen wir daneben in den Interstitien der Harnkanälchen, wie es schien in den Lymphräumen, Exsudatmassen liegen, die genau ebenso auch gegen Färbung sich verhielten, wie die innerhalb der Harnkanälchen befindlichen homogenen Cylindermassen. Hiernach veranlassen uns die Ergebnisse unserer mikroskopischen Untersuchung die Bilder, die Key, Rovida, Bayer u. s. w. betonen, theils als nicht genügend constatirt, theils als nicht beweisend anzusehen und mit Wahrscheinlichkeit die Bildung der homogenen Cylinder nicht von einer Conglutination oder Secretion der Epithelien, sondern von einer Exsudation abzuleiten, bei der vielleicht die Epithelien insofern eine Rolle spielen, als sie eine Modificirung der exsudirenden Eiweisskörper veranlassen. Ob dabei die Entstehung der homogenen Cylinder stets auf demselben Wege erfolgt und die verschiedenen Formen derselben nur verschiedene secundäre Modificationen sind, oder ob neben der Entstehung aus exsudirtem Blut- oder Lymphplasma auch eine Umwandlung rother Blutkörperchen zuweilen eine Rolle spielt, wie Klebs und Rindfleisch anzunehmen geneigt sind, und vielleicht aus Ponfick's Beobachtungen bei Transfusion andersartigen Blutes zu schliessen ist, und ob neben dieser drittens noch wiederum wie Klebs (S. 625) für die colloiden, Bartels (S. 343) für die wachsartigen annimmt, eine entsprechende Umwandlung der Epithelien stattfindet — dies wagen wir nicht zu entscheiden. Der Schluss aus fertig vorliegenden mikroskopischen Bildern, zumal aus erhärteten Präparaten gewonnen, ist immerhin ein misslicher, und es ist uns oft genug so gegangen, dass während eine grosse Reihe von Präparaten einer Niere immer nur den exsudativen Charakter der Cylinder zu beweisen schien, dann ein Präparat kam, das für eine andere Deutung einnahm. Indessen sind wir nach sorgfältiger Prüfung immer wieder zu der ersteren Anschauung zurückgekehrt, und wir müssen gestehen, dass bei der Mannigfaltigkeit der Uebergangsformen und des Nebeneinandervorkommens der verschiedenen Formen homogener Cylinder, der hyalinen, wachsartigen, colloiden, uns die Einheit des

Entstehungsmodus für alle sehr wahrscheinlich scheint. Dass aber die bei allen frischen Zuständen die Hauptrolle spielenden hyalinen Cylinder sich nur von einem Exsudationsprocesse ableiten lassen, für diese Anschauung gewannen wir weiter eine wesentliche Stütze in den Ergebnissen der im dritten Theile dieser Abhandlung mitgetheilten Experimente, bei denen es uns auch möglich war mit Sicherheit die ersten Anfänge der Cylinderbildung in den Nieren mikroskopisch zu studiren.

II. Senator und Burkart.

Ausser der mikroskopischen Untersuchung der pathologischen Nieren haben wir nun noch andere Anhaltspunkte, um Schlüsse über die Entstehung der homogenen Nierencylinder zu machen, nämlich die chemische Natur derselben und ihr Vorkommen unter natürlichen und experimentell gesetzten pathologischen Verhältnissen. Es sind in neuerer Zeit zwei Arbeiten erschienen, die lediglich von diesem Standpunkte aus die Frage in Angriff genommen haben und dabei zu einem Resultate gekommen sind, das demjenigen, welches wir (in Uebereinstimmung mit Klebs, Rindfleisch, Bartels) bei der mikroskopischen Prüfung erhielten, diametral gegenüber steht. Dieselben verlangen um so mehr hier Beachtung, als wir das Trügerische der mikroskopischen Bilder selbst anerkannt haben, und die betreffenden Arbeiten in den erwähnten Handbüchern noch keine Berücksichtigung finden konnten. Beide Arbeiten haben ihren Schwerpunkt nicht im Vorbringen neuer Thatsachen, sondern im Raisonnement und wir werden also vor Allem zu erwägen haben, ob dieses Raisonnement genügend begründet ist, um uns zum Aufgeben derjenigen Anschauung zu veranlassen, die wir aus den mikroskopischen Studien gewonnen haben. In der ersten dieser Arbeiten, von Senator in Virchow's Archiv. Bd. 60. 1874, lesen wir als Schlusssatz: „Die im Urin vorkommenden albuminösen Cylinder sind in allen diffusen Nierenerkrankungen nicht als Blut- oder Exsudatfaserstoff zu betrachten, sondern als Product einer Ernährungsstörung der Drüsenepithelien“, und speciell für die Bildung der albuminösen Cylinder bei Stauungshyperämie wird noch genauer gesagt (S. 498): „vielmehr kann man mit Sicherheit die Entstehung der Cylinder nur auf eine Betheiligung der Epithelien zurückführen, welche sie bei den abnormen Ernährungsverhältnissen bereiten und austreten lassen, oder sich allmählich selbst in diese umwandeln“, für die entzündlichen Nierenaffectionen (S. 504), „dass die albuminösen Cylinder weder aus ausgepresstem Blutfaserstoff, noch aus entzündlichem

Exsudatfibrin bestehen, sondern zu Stande kommen überall, wo durch langsam sich entwickelnde und chronisch verlaufende Zustände die Nierenepithelien allmählich in ihrer Ernährung verändert werden und entarten, während sie da wo plötzliche Störungen auftreten sehr schnell abgestossen werden und nicht Zeit behalten, jene albuminösen Cylinder zu secerniren und sich in dieselben umzuwandeln". Senator gibt eine grosse Anzahl Gründe für diese Ansicht. Unter diesen können wir zunächst diejenigen nicht gelten lassen, die von den chemischen und physikalischen Eigenschaften der Eiweisskörper abgeleitet sind, denn unsere Kenntniss derselben ist viel zu gering, als dass wir uns erkühnen dürften zu dictiren, ob unter gewissen Verhältnissen diese oder jene Modification derselben auftreten darf oder kann; wir kennen ja gar nicht die Ursachen der Gerinnung der Eiweisskörper, wie wollen wir also bestimmen können, wann diese Ursachen vorhanden sein können. Uebrigens sind die meisten Gründe, die Senator vorführt, auch allerdings sehr angreifbar. Gegen einen Satz, wie der gelegentlich des Vorkommens der albuminösen Cylinder in eiweissfreiem Harn gebrauchte (S. 500): „Hier ist es auch nicht im Entferntesten anders denkbar, als dass allein die Nierenepithelien bei der Bildung der Cylinder betheiligt sind," kann man nur eben sagen: Ich kann es mir schon denken, dass einmal lediglich eine Eiweissmodification exsudirt, oder dass alles exsudirte Eiweiss eine bestimmte Modification nachträglich erfährt. Was aber z. B. die Benutzung der „von Lehmann nachgewiesenen Thatsache" betrifft, „dass eine sehr innige Mischung von Harn mit gerinnbarem Serum die Gerinnung verhindert" (S. 490), so ist dagegen wohl zu bemerken, dass wenn eine Harnkanälchenschlinge oder ein Mündungsconvolut infolge einer Exsudation mit gerinnbarem Serum erfüllt wird, hier das Serum eben mit dem Harn gar nicht „in eine sehr innige Mischung" gelangt. Die betreffende Schlinge enthält lediglich „gerinnbares Serum". Ob das Fehlen der Cylinder bei amyloider Degeneration gegen die exsudative Natur spricht, wie Senator (S. 501) will, ist uns sehr zweifelhaft; es ist doch eine sehr willkürliche Annahme, dass die amyloid entarteten Wandungen der Gefässschlingen „wohl auch dem Durchtritte des Fibrins oder der Fibringeneratoren keine Hindernisse bieten", vielmehr die beste Gelegenheit für diesen Durchtritt abgeben; die Beschaffenheit der Darmschleimhaut bei amyloider Degeneration ihrer Gefässe ist dieser Annahme einer vermehrten Permeabilität der amyloiden Gefässwand durchaus nicht günstig; fibrinöse und croupöse Exsudate gehören nicht zur gewöhnlichen Folge der amyloiden Degeneration. Noch

viel weniger beweisend aber sind die Gründe, die Senator für seine Ansicht aus dem Vorkommen der homogenen Cylinder bei pathologischen Veränderungen der Nieren herbeizieht. Bei der „rein parenchymatösen Nephritis“ im Verlaufe acuter Infections- und Vergiftungszustände, sagt er, sind die Cylinder der grossen Mehrzahl nach epitheliale; blasse, albuminöse Cylinder treten auf der Höhe des Processes in weit geringerer Zahl und vorwiegend erst mit Ablauf desselben auf; also gerade hier, wo der degenerative Process der Epithelien bekanntlich die Hauptrolle spielt, der entzündliche Charakter fraglich ist, spielen auch die epithelialen (nicht die homogenen) Cylinder die Hauptrolle. Freilich, wenn das nun wahr wäre, was Senator S. 504 sagt, dass bei der „interstitiellen Nephritis“ die albuminösen Cylinder im Beginne des Processes und bei acutem und fieberhaftem Verlauf viel seltener ... auftreten und erst mit dem Nachlass der Entzündung ... reichlicher auftreten, so könnte man auch jenes Verhalten bei der parenchymatösen Degeneration im Senator-schen Sinne umdeuten; aber Bartels hat gerade die umgekehrte Beobachtung gemacht, gerade bei den acut entzündeten Nieren, sagt Bartels S. 241 (und anderen Stellen), hat er „nie andere als ganz homogene, blasse und schmale Cylinder in der Niere selbst gesehen“. Das spricht doch wenig für jenen Senator'schen Schluss (S. 504), dass die albuminösen Cylinder zu Stande kommen „überall, wo durch langsam sich entwickelnde und chronisch verlaufende Zustände die Nierenepithelien allmählich in ihrer Ernährung verändert werden und entarten u. s. w.“; und nun denke man gar an das Auftreten von homogenen Cylindern in dem ersten nach Choleraanfällen gelassenen Harne (Wyss, Arch. d. Heilk. IX. u. And.); und wie wenig das Experiment für jenen Satz Senator's spricht, wird der Leser aus dem nächsten Abschnitte ersehen. Von allen Gründen, die Senator für seine Ansicht vorführt, scheint uns nur der (S. 493) beachtenswerth, dass „bei einem reinen, nicht entzündlichen Stauungstranssudat im lebenden Körper Fibrinausscheidungen gar nicht, höchstens in ganz geringen Mengen erst nach langem Bestehen sich bilden, wo die Möglichkeit einer Reizung der Gewebe durch die vorher ergossene Flüssigkeit nicht ausgeschlossen ist“. Bei Stauung in den Nieren dagegen, führt Senator dann S. 498 aus, treten albuminöse Cylinder auf, folglich können sie nicht aus dem Blute stammen, sondern müssen von den Epithelien abgeleitet werden. Aber gibt es denn ein Organ, in dem Bildung gerinnbarer Substanzen aus den Epithelien als Folge venöser Stauung bekannt wäre? Sobald es sicher ist, dass venöse Stauung in der Niere an sich Auftreten von albu-

minösen Harncylindern macht — unbestritten ist es bis dato nicht, vgl. weiter unten —, so haben wir unter allen Umständen in der Niere einen Ausnahmefall, mögen diese Cylinder nun ein Exsudat oder ein Secret der Epithelien sein, und mit demselben Rechte, mit dem Senator folgert: da in keinem Organe Stauungshyperämie gerinnbares Exsudat setzt, müssen die albuminösen Cylinder der Niere von den Epithelien abgeleitet werden, mit demselben Rechte kann man auch folgern: da in keinem Organ Stauungshyperämie Bildung gerinnbarer Massen aus den Epithelien verursacht, müssen jene Cylinder als Exsudat aufgefasst werden, oder mit anderen Worten, dieser Ausnahmezustand lässt sich nicht für die Beweisführung in vorliegender Frage verwerthen.

Somit glauben wir also keinen Grund zu haben, in den Senator'schen Auseinandersetzungen Motive gegen die exsudative Natur der homogenen Nierencylinder zu sehen.

Mehr auf dem Boden der experimentellen Forschung scheint die zweite Arbeit zu stehen: Burkart, Die Harncylinder. Berlin. 1874; doch gibt sie speciell für die Beantwortung der Frage, woher die Cylinder stammen, eigentlich keine neuen Data. Verfasser sagt nur S. 22 bei Besprechung der drei herrschenden Theorien: 1. sie sind Transsudationsproducte aus dem Blute, 2. Secretionsproducte der Epithelien, 3. „nach der neuesten und am meisten adoptirten“ Ansicht sind sie Umwandlungsproducte der Epithelien selbst, — dass er selbst immer mehr auf Grund mikroskopischer Untersuchung in der Ansicht bestärkt wird, dass die Cylinder durch wirkliche Umwandlung der Epithelien entstehen. Späterhin, S. 73, ist er dann plötzlich von dieser Ansicht so durchdrungen, dass er in dem Auftreten von hyalinen und granulirten Cylindern im Urin geradezu einen diagnostischen Beweis für eine stattgehabte Degeneration der Epithelien sieht und der Satz S. 59: „das zweite Moment der Entzündung nach der Hyperämie ist die Exsudation, die Producte derselben finden wir ausgesprochen in den Exsudatcylindern“, ist also wohl von seinem Standpunkte aus nur als ungenau ausgedrückt zu betrachten. Aber der Grund, weshalb wir Burkart's Arbeit überhaupt mit hereinziehen, liegt in anderen Angaben, die er macht und auch durch Experiment und Beobachtung zu stützen versucht. Entgegen den Angaben der meisten Kliniker (sowie auch der Senator'schen Annahme) behauptet Burkart nämlich, dass venöse Nierenhyperämie, Stauung allein nie zur Bildung von Cylindern im Urin führt, sondern dass dazu stets ein Entzündungsprocess in den Nieren nöthig ist. Er folgert dies erstens aus der Krankenbeo-

bachtung: bei Lungenemphysem habe er nie Cylinder beobachtet (S. 43), er habe ferner (S. 49) „den Harn sehr vieler Patienten mit nicht compensirten Klappenfehlern, mit chronischen Herzdegenerationen, mit Carditen, mit Lungenemphysem untersucht und meistens neben den hochgradigsten Stauungserscheinungen in den verschiedensten Organen nur Eiweiss im Harn auffinden können, während es auf der anderen Seite Fälle gibt, wo neben ganz geringfügigen Stauungserscheinungen im Harn ein wechselnder Gehalt an Eiweiss und Cylinder sich nachweisen lässt. Daraus folgt mit Entschiedenheit, dass es nicht die einfachen mechanischen Verhältnisse der Stauung in der Niere sein können, welche zur Production von Cylindern führen. Dagegen kann an eine einfache venöse Nierenhyperämie sich wirklich eine Nephritis, ein acuter oder chronischer Morbus Brightii, anschliessen u. s. w.“ Etwaige Belege durch die Untersuchung des mikroskopischen Verhaltens der Nieren in solchen Fällen fehlen. Zweitens bringt nun Burkart experimentelle Belege: Er hat (S. 48) einem Kaninchen die linke Nierenvene unterbunden. Das Thier lebte 48 Stunden, der Harn enthielt Eiweiss und Blut, aber keine „den Exsudatcylindern analoge Bildungen“; die Niere zeigte sich bei der Section vergrössert, blutreich, brüchig u. s. w.; „aus diesem Versuche folgt, dass auch nicht die höchsten Grade venöser Nierenhyperämie im Stande sind, zur Bildung von Cylindern zu führen.“ Ebensowenig gelang es ihm durch arterielle Blutdrucksteigerung Cylinder zu erhalten (S. 52); er hat einem Kaninchen die linke Niere exstirpirt, die rechte schied trotz der collateralen Fluxion weder Eiweiss noch Cylinder aus. Bei einem zweiten Kaninchen, dem die Aorta abdominalis unmittelbar unter der Abgangsstelle der Renales unterbunden war, dasselbe negative Resultat; ebenso hat er bei Studenten die „Erstaunliches in Baccho“ leisteten, bei Diabetes, bei Gonorrhoikern, die mit Copaivabalsam behandelt wurden, nie Cylinder im Urin gefunden. Dagegen meint er, wenn reizende Stoffe ins Blut gebracht werden, die nicht bloss Nierencongestion, sondern auch Entzündung machen, dann erhält man Cylinder im Urin. Burkart hat einem Kaninchen subcutane Einspritzungen von Cantharidentinctur gemacht und schon vom zweiten Tage an Exsudatcylinder bekommen, meist hyaline, ganz homogene, glasartig durchsichtige; sie waren sehr mannigfaltig geordnet, Burkart meint, „ganz entsprechend der verschiedenen Anordnung der Harnkanälchen.“ [1]) Die Nieren zeigten sich bei der Section mit

1) Die Fig. 3 auf der beigegebenen Tafel Burkart's, die dies illustriren soll, zeigt zwar „langgestreckte gerade oder vielfach gewunden verlaufende Stränge“,

Cylindern erfüllt, die Epithelien körnig zerfallen. Dasselbe Experiment machte Burkart an einem Hunde mit demselben Erfolge. Ebenso will Burkart ferner bei einem Kaninchen, dem er Schwefelsäure in den Magen brachte, nach 5 Stunden „Exsudatcylinder" gefunden haben, sowohl im Urin, wie in den Nieren.

Ob das negative Experiment der Venenunterbindung berechtigt, die allgemein aufrecht erhaltene Annahme, dass Stauung in den Nieren Ausscheidung von Cylindern macht, fallen zu lassen, werden wir im folgenden Abschnitte zu erörtern haben. Hier möchten wir nur ein paar Worte der Frage noch widmen, welche Bedeutung die zuletzt erwähnten positiven Experimente haben. Beweisen sie, dass die Cylinder ein Product der Epithelien, kein Exsudat sind? Nein! Burkart nimmt selbst an, dass es sich in diesen Fällen um Entzündung der Nieren handelt; speciell bei der Canthariden-Einverleibung fand schon Sigmund (Dissert. de ureae excret. Berol. 1853.) ausser Albuminurie mit Eiweisscylindern, Hämaturie als wichtigste Veränderung und Galippe (Gaz. méd. de Paris. 1875. No. 25.) gibt von den Hunden, denen er Pulv. Cantharidum in steigender Dosis von 1—20 Grm. gab, an, die Congestion der Nieren ist höchst intensiv, ihr Gewebe von Blut infiltrirt; auch Burkart erhielt Hämaturie; kurz, gerade bei diesen Experimenten könnte sehr wohl nicht allein ein entzündliches Exsudat, sondern geradezu das Fibrin des ausgetretenen Blutes sich consolidiren und zur Cylinderbildung Veranlassung geben. Uebrigens erhielten wir bei Kaninchen, denen wir in ähnlicher Weise wie Burkart Cantharidentinctur unter die Haut spritzten, noch keine Cylinder, sondern nur reichliche Vermehrung des Urins und seiner Salze, die eben jene Bilder von Zusammenlagerung in Form gewundener Reihen u. s. w. boten, wie Burkart sie (a. a. O.) abzeichnet. Ebensowenig gelang es uns bei Kaninchen, denen wir mehrere Male je 25 Tropfen Schwefelsäure mit Glycerin durch die Schlundsonde in den Magen brachten, Auftreten von Cylindern im Harn zu beobachten; der Urin wurde wenige Stunden nach der Einverleibung sauer und klar und zeigte bei einigen Thieren als eigenthümlichen Befund bald nach der Entleerung Abscheidung gallertiger Tropfen, die sich sowohl beim Erwärmen, als auch in Essigsäure und Salpetersäure leicht lösten. Auch das Experiment am Hunde von Munk und Leyden (Virchow's Archiv. 22. S. 239.) das stets als Beweis für die Entstehung von Nephritis

aber doch nur solche, wie man sie häufig in einem an Salzen reichen Urin von Kaninchen, wie Pflanzenfressern überhaupt, und allerdings besonders reichlich nach Cantharideninjection zu sehen bekommt, keine homogenen Cylinder.

durch Schwefelsäure-Einverleibung angeführt wird, und an das Burkart das seinige anlehnt, hat wohl keine rechte Gültigkeit. Homogene Cylinder waren im Urin nicht vorhanden; die Beschreibung aber, die Munk und Leyden von der betreffenden Niere geben, entspricht einer normalen Hundeniere mit der ihr zukommenden, schon makroskopisch erkennbaren Zone fettig zerfallender Epithelien in der tieferen Rindenpartie, am Uebergange zur Pyramide. Wir hatten diese von Burkart angegebenen Experimente vorwiegend aufgenommen, um Nieren im ersten Stadium der Cylinderbildung zur mikroskopischen Untersuchung zu erhalten; da uns dies aber auf anderem Wege leicht und sicher gelang, und jene Experimente für die Frage nach der Entstehung der Cylinder nach unserer Ansicht eben bedeutungslos sind, verfolgten wir sie nicht weiter.

III. Cylinder bei Phlebostenose.

Burkart ist nicht der erste, der nach Unterbindung der Nierenvene vergebens nach homogenen Cylindern im Urin suchte. In der Berliner klinischen Wochenschrift. Jahrgang 1864. No. 34 finden wir einen Vortrag von Philipp Munk, Ueber Circulationsstörungen in den Nieren, in welchem ausdrücklich betont wird, dass infolge der Unterbindung der Nierenvene nie Faserstoff- oder Gallertcylinder im Urin auftraten, ausgenommen einen Hund, bei dem sich post mortem eine circumscripte interstitielle Nephritis zeigte, die durch ein grosses in die Rinde ergossenes Blutextravasat bedingt war. Munk macht daher den Schluss, den wir nun auch bei Burkart finden: „ein Vorkommen von Faserstoffcylindern wird uns auf einen neben der Stauung in der Niere beginnenden Process der Entzündung im interstitiellen Gewebe hinweisen können.“ Die Frage hat nicht nur für klinisch-diagnostische Zwecke ihren grossen Werth, sondern wie wir oben gesehen haben, für die Auffassung des pathologischen Vorganges. So viel wir wissen, existirt aber nur eine einzige positive Angabe über das Auftreten von Cylindern nach Unterbindung der Nierenvene. Erythropel (nach Krause, Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 24. 1865) fand nach Unterbindung der Nierenvene, 7 Stunden nach der Operation, homogene Cylinder im Harn. Eine Wiederholung des Experimentes war daher geboten. Bei etwa 10 Kaninchen wurde die Nierenvene theils nur linksseitig, theils — um der Möglichkeit einer collateralen Derivation des Blutes nach der anderen Seite vorzubeugen — beiderseits, resp. die Vena cava oberhalb und unterhalb der Einmündung der Nierenvenen unterbunden; die Thiere lebten 20—40 Stunden; der Harn enthielt bald mehr, bald weniger

reichliche Blutkörperchen und Epithelien aus den Harnkanälchen, letztere z. Th. zu vollständigen Cylindern gruppirt; bei einem Thiere fanden sich Fibringerinnsel im Urin, deutliche homogene Cylinder bei keinem. Bei der Section zeigten sich die Nieren mindestens um die Hälfte vergrössert, das Zellgewebe der Kapsel und längs des Ureters blutig infiltrirt, die Niere prall, dunkel kirschroth, unter der straff gespannten Kapsel stellenweise Hämorrhagien. Das Nierengewebe auf dem Durchschnitt ausserordentlich blutreich, so dass die mikroskopische Untersuchung im frischen Zustande durch das Alles verdeckende Blut sehr erschwert wurde. Makroskopisch hatte der Nierendurchschnitt bei dem grossen Blutgehalte meist etwas Trockenes, wie Abgestorbenes, ähnlich einem frischen hämorrhagischen Infarct; die grösseren Venen waren mit Thromben erfüllt. Cylinder wurden bei der Untersuchung im frischen Zustande nicht vorgefunden. Die in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Nierenstücke waren sehr brüchig geworden, zeigten mikroskopisch: Gefässe, namentlich in der Pyramidensubstanz ausserordentlich stark ausgedehnt, so dass man oft die Harnkanälchen-Lumina von den ausgedehnten Blut- (und wie es schien auch bluterfüllten Lymph-) gefässen vollständig verdeckt fand; an anderen Stellen waren auch die Harnkanälchen mit Blut erfüllt. Nach der Rindensubstanz hin nimmt die Injection ab, ist jedoch im tieferen Theile derselben noch sehr stark, auch die Glomeruli sind hier im Vergleich mit denen einer normalen Niere theilweise vergrössert und angeschoppt. Die Epithelien der Harnkanälchen sind stark körnig getrübt, undeutlich contourirt, stark gegen das Lumen vorragend, ihre Kerne schwer zu erkennen. An manchen Stellen die Epithelien abgestossen und unregelmässig im Lumen liegend. Die Tubuli contorti sind hier und da mit unregelmässig körnigen Massen erfüllt, die aus dem Zerfall der Epithelien, zum Theil auch rother Blutkörperchen hervorgegangen zu sein scheinen. Die grossen Sammelröhren enthalten an einzelnen Stellen eine moleculär geronnene Ausfüllungsmasse, die das ganze Lumen erfüllt, nirgends jene scharfen und mehr gleichmässigen Contouren zeigt, wie sie den Cylindern zukommen; nur ganz vereinzelt fanden wir auch mehr homogene Massen, die schon an Cylinder erinnerten, doch machten dieselben immer mehr den Eindruck einer durch die Chromsäure geronnenen eiweissartigen Flüssigkeit, als wirklicher Cylinder. Nach diesem Befunde müssen wir uns also den Angaben von Munk und Burkart anschliessen, dass nach Unterbindung der Nierenvene charakteristische Cylinder in der Niere sich nicht bilden, und wir wollen ferner auch gleich

hier anschliessen, dass es uns ebensowenig wie Burkart gelang, durch Erhöhung des arteriellen Druckes Cylinder zu erzeugen. Einem Kaninchen wurden die beiden Carotiden, die Aortae subclaviae und die Aorta abdominalis unweit unterhalb der Abgangsstelle der Aa. renales unterbunden. Die Operation war Morgens 10¼ Uhr beendigt. Nachmittags 5 Uhr lebte das Thier noch, Harn konnte nicht erhalten werden. Am folgenden Morgen wurde es todt gefunden und war wahrscheinlich schon in der Nacht gestorben. Der durch Druck aus der Blase entleerte Harn enthielt Harnkanälchenepithelien und rothe Blutkörperchen in geringer Zahl. Die Nieren waren äusserlich nicht verändert, die Corticalsubstanz erschien auf dem Durchschnitt etwas blutreich. Sowohl bei der Untersuchung des frischen Präparates, als auch des gehärteten fanden sich keine Cylinder.

Ist nun aber mit dem negativen Ergebnisse der Venen-Unterbindung die Anschauung widerlegt, dass Blutstauung in den Nieren das Auftreten von Cylindern verursacht, wie Munk und Burkart das wollen? Macht denn die vollständige Venen-Unterbindung einen analogen Zustand von Blutstauung, wie wir ihn bei Herz- und Lungenfehlern in der Niere zu erwarten haben? Cruveilhier betont (Anat. path. gén. II. p. 342. 1852.), dass die Obliteration der Nierenvene, die höchstens durch einige Venen des Kapsel-Fettgewebes ersetzt werden kann, auf die Niere einen viel grösseren Einfluss ausüben muss, als die Obliteration eines grossen Venenstammes, der von supplementären Venen umgeben ist. Wenn wir also die Nierenvene zubinden, werden wir nicht blos eine Verlangsamung der Blutströmung in der Niere mit längerem Verweilen kohlensäurereichen Blutes in derselben verursachen, wie es zum Begriffe der Stauung gehört, sondern wir werden geradezu einen Stillstand der Blutströmung verursachen; dem entspricht auch der Nierenbefund in unseren eben angeführten Experimenten. Die Niere zeigt geradezu grösstentheils die Beschaffenheit eines todten Blutkuchens, wie ein hämorrhagischer Infarct sie zeigt, mit jener Trockenheit, dem Fehlen des normalen Gewebsglanzes u. s. w. Also wir haben es schon gar nicht mehr mit einer lebenden Niere zu thun, wahrscheinlich gar nicht mehr mit einer Niere, die noch secernirt, denn einerseits werden die Harnkanälchen durch die starke Ausdehnung der Venen vollständig comprimirt werden, andererseits muss die Ernährung der Niere stille stehen, und dass wir unter diesen Umständen keine (abnorme) Urinsecretion zu erwarten haben, lehrt der von Bartels und Cohnheim (Cohnheim, Embolie. S. 77. Anm.) beobachtete Fall von vollständiger Embolie der Nierenarterien mit beginnender Nekrose des

Organs, in welchem der Urin durchaus nichts Abnormes zeigte. Gerade dies „Matte und Fahle, äusserst Undurchsichtige, wie Todte“, das Cohnheim von dieser Niere hervorhebt, finden wir auch an den Kaninchennieren, denen die Vene vollständig unterbunden ist; nur dass es sich hier nicht um einfache Nekrose handelt, sondern dass der Nekrose Infarcirung vorausgeht, die Niere daher nicht wie jene „lehmfarben“ und „saftlos“ ist, sondern dunkel-blutroth und von reichlich überströmender blutiger Flüssigkeit durchtränkt. Wird der Stamm der Nierenvene unterbunden, und münden nicht zufällig oberhalb der Unterbindungsstelle noch abführende Venen in die Cava, so sind die Venen des Nierenzellgewebes zur Herstellung einer genügenden Circulation im Organe nicht ausreichend. Und so ersehen wir denn auch aus der neuerdings erschienenen Mittheilung von Buchwald und Litten (Ueber die Structurveränderung der Niere nach Unterbindung ihrer Vene. Virchow's Arch. Bd. 66. Heft 2. 1876), dass, wenn es gelingt, Thiere nach Unterbindung der Nierenvenen längere Zeit am Leben zu erhalten, die Niere — etwa vom 6. Tage an — einfacher vollständiger Atrophie verfällt; einen Rückschluss auf die Folgen der gewöhnlichen pathologischen Nierenstauung im Sinne Buchwald's und Litten's darf man daraus nicht machen. — Dagegen gelang es uns leicht, eine dem klinischen Begriffe entsprechende Nierenstauung dadurch herzustellen, dass wir die Nierenvene nicht vollständig unterbanden, sondern nur einengten und dies wird auch das Verfahren sein müssen, das man bei denjenigen Organen, die nur nach einer Seite einen genügenden venösen Blutabfluss haben, für die Folge anzuwenden hat, wenn man die Wirkung der venösen Stauung in ihnen studiren will. Die Bauchwunde wurde wie bei der Venenunterbindung gemacht: erst die Haut, dann schichtenweise die Musculatur und nach Stillung der Blutung das Peritoneum fingerbreit unter der Spitze der 11. Rippe beginnend in der Ausdehnung von ca. 6 Ctm., der Achse des Thieres parallel, getrennt. Bei vorsichtigem Operiren und jeder Vermeidung das Peritoneum, namentlich aber das Netz zu quetschen, verhielt sich das Thier ruhig und die Därme traten nicht zur Wunde heraus. Nachdem die Niere etwas von der Wirbelsäule weggezogen und der Darm zurückgedrängt war, wurde mit einer krummen Pincette das über den Nierengefässen liegende Peritoneum zu beiden Seiten der Vene getrennt, die Pincette von der Arterienseite unter der Vene durchgeführt und dann mit eingeklemmtem Gummifaden zurückgezogen. Letzterer wurde so zusammengezogen, dass die Vene etwa auf $^1/_3$ ihres Lumens eingeschnürt wurde. Vom

Bestehenbleiben der Durchgängigkeit überzeugten wir uns durch Druck auf das periphere Ende. Auf diese Weise gelang es ohne vollständige Unterbrechung des Abflusses aus der Niere eine mässige Stauung herbeizuführen. Es wurden nur Gummifäden angewandt, und wir müssen es deshalb unentschieden lassen, ob die Elasticität derselben wirklich zur Wirkung gekommen ist; möglicherweise kann man mit einem gewöhnlichen Faden dasselbe erreichen. [1])

Auf diese Weise gelang es uns in 11 Fällen genügende Einengung zu erreichen und constant fanden sich bei den 11 Versuchen die sogenannten Fibrincylinder in den Nieren. Die Resultate der Experimente stimmen im Wesentlichen vollständig überein, und wir führen deshalb nur 4 hier ausführlicher an.[2])

1. Experiment. Die Einengung wurde am 17. Juli vorigen Jahres gemacht. Der Harn [3]) reagirte am 18. Juli normal und enthielt ausser den gewöhnlichen Salzen einige Schleimkörperchen. Der am 19. Juli erhaltene Urin enthielt ausserdem noch Epithelien aus den Harnkanälchen in geringer Zahl und verschiedene Formen von Cylindern; einige waren ganz homogen, andere zeigten ein mehr faseriges Gefüge und es liessen sich nach Essigsäure-Zusatz keine Kerne in denselben erkennen. Am 20. Juli wurde das Thier morgens todt gefunden. Die Därme fanden sich bei der Section an der Operationsstelle adhärent, die Niere grösser, von etwas weicherer Consistenz und blutreicher als die normale; die Kapsel löste sich leicht. Das peripher von der Einengungsstelle gelegene Stück der Vene konnte von dem centralen Theile derselben aus aufgeblasen werden und war frei von Gerinnseln. Bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Niere zeigten sich die Gefässe in der Pyramidensubstanz stark gefüllt, die Epithelien vielleicht etwas mehr körnig als die der anderen Niere, und ausser Cylindern von derselben Beschaffenheit, wie sie im Harn gefunden wurden, fiel ein ganz homogener mit Querrunzelung auf. Einige Cylinder lösten sich in Essigsäure und Kalilauge leicht, andere wurden bei minuten-

1) Seitdem dies niedergeschrieben ist, haben wir die Experimente der artificiellen Phlebostenose nach anderer Richtung hin fortgesetzt und uns dabei gewöhnlicher Fäden bedient. Dieselben leisten nicht allein dieselben Dienste wie Gummifäden, sondern sind ihnen vorzuziehen, da sie sich leichter binden lassen und der nöthige Grad der Einengung sich mit ihnen sicherer treffen lässt, während bei den Gummifäden oft zu geringe oder zu starke Einengung stattfindet.

2) Das Ergebniss der 11 Experimente findet sich am Schlusse dieser Arbeit tabellarisch zusammengestellt.

3) Wir berücksichtigten immer nur den Urin, der durch Druck auf die Blasengegend frisch und rein erhalten werden konnte.

langer Einwirkung des Reagens nur sehr hell. Die Untersuchung des in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Präparates ergab Folgendes: Die Epithelien etwas körniger als normal; die Gefässe in den Pyramiden sind deutlich erweitert. Die Injection nimmt nach der Pyramidenbasis hin ab, lässt sich jedoch an manchen Stellen in den der Pyramide zunächst gelegenen Theil der Corticalschichte verfolgen. Hyaline Cylinder werden in geringer Zahl in den Pyramiden gefunden und zwar vorzugsweise in den Schleifenkanälchen; ganz selten kommen sie in den Tubulis contortis vor. Homogen veränderte Epithelien, resp. Uebergänge von Epithelien zu Cylindern konnten nirgends wahrgenommen werden. — Ueber den Befund von Mikrococcenanhäufungen, den wir bei allen diesen Experimenten machten, werden wir im letzten Abschnitt im Zusammenhang berichten; eine directe Beziehung derselben zu den homogenen Cylindern ist weder a priori, noch nach den mikroskopischen Bildern wahrscheinlich.

5. Experiment. Die Einengung der linken Nierenvene wird den 14. August morgens 10 Uhr vorgenommen. Am folgenden Tage enthält der Urin rothe Blutkörperchen, Cylinder werden nicht gefunden. Den 16. August Mittags 4 Uhr stirbt das Thier. Section: Niere beträchtlich hyperämisch, Kapsel leicht ablösbar, Vene stark eingeengt. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweisen sich die Gefässe in den Pyramiden erweitert, weniger deutlich ist dies in der Corticalschicht der Fall. Die Epithelien der gewundenen und geraden Kanälchen sind stärker körnig als an normalen Nieren. Die Untersuchung der in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Niere ergab folgendes Resultat: In der Pyramidensubstanz sind die Gefässe ausserordentlich stark injicirt, so dass auf Längsschnitten man nur dicht aneinander liegende, blutgefüllte Streifen zu sehen bekommt; die engen Harnkanälchen grösstentheils mit homogenen Cylindern gefüllt, und namentlich auf Querschnitten zeigen sich dieselben ausserordentlich dicht eingelagert; erst nach Carminfärbung übersieht man die grosse Menge derselben. Dabei erscheinen die Epithelien an vielen der mit Cylindern erfüllten Harnkanälchen im Querschnitte von verschwindender Schmalheit, wie platt gedrückt, in vielen fehlen sie auch sicher, und ganz deutlich bekommt man auf Querschnitten Harnkanälchen zu sehen, in denen die homogene Masse der Tunica propria dicht anliegt, das Epithel in das Lumen hinein abgedrängt ist. In einem Theile der geraden Harnkanälchen, und zwar namentlich in den eigentlichen Sammelröhren, findet man helle, homogene Kugeln zwischen dem gequollenen, körnigen und zum Theil undeut-

lich contourirten Epithel. Ein Uebergang dieser Kugeln, die theils einzeln liegen, theils zu langen, das Lumen ausfüllenden Säulen gruppirt, zum Epithel ist nicht erkennbar; von einfachen Schleim- oder Albumintropfen unterscheiden sie sich durch ihre gelbliche Farbe und den etwas wachsartigen Glanz; sie haben meist die Grösse der rothen Blutkörperchen und scheinen auch im Lumen liegen gebliebene und nicht durch Urin und Conservirungsflüssigkeit ausgelaugte Blutkörperchen zu sein. Auch findet man in denselben Kanälchen faserige, auf dem Querschnitte feinkörnig erscheinende Ausfüllungsmassen, die ganz die Beschaffenheit von Blutfibrin — so weit man von einer solchen sprechen kann — haben und an einzelnen Stellen in homogene Massen übergehen. In der intermediären Zone der Niere sind die Cylinder mässig reichlich, der Epithelsaum hier überall deutlich und überall mit sehr scharfem Rande gegen das Lumen absetzend. Hier ist manche Bowman'sche Kapsel mit Blut erfüllt, der Glomerulus zusammengefallen. Auch in der eigentlichen Rindenschicht ist die Injection der Capillargefässe an den meisten Stellen sehr stark, die Glomeruli dagegen sind kaum bluthaltig, das Epithel der gewundenen Harnkanälchen erscheint mattkörnig, gut erhalten, das Lumen meist weit und mit einer Masse erfüllt, die theils mattkörnig, wie frisch geronnene Substanz erscheint, theils mehr homogen glänzend, von den Epithelien meistens scharf gesondert; in manchen sind die Epithelien auf einen sehr schmalen Ring zurückgedrängt. Vereinzelt findet man auch ein Harnkanälchen, in dem das Epithel in der Mitte des Lumens zu einem Klumpen zusammengedrängt liegt, rings umgeben von der der Tunica propria dicht anliegenden homogenen Masse und nur zwei, drei scharf contourirte Epithelzellen noch an der Tunica haften geblieben.

6. Experiment. 11. October. Die Einengung der linken Nierenvene ist Nachmittags 3/4 4 Uhr beendigt. Der den 12. October um 1/2 12 Uhr Vormittags ausgedrückte Urin enthält ziemlich viel Blutkörperchen und granulirte Zellen mit deutlich erkennbarem Kern, ausserdem einzelne homogene, kleine, runde Körper von der Grösse der Zellenkerne, welchen theilweise verschieden geformte körnige Massen anhängen; selten erscheinen im Gesichtsfeld deutliche Harnkanälchenepithelien. Den 13. October morgens 3/4 10 Uhr wird wieder Harn ausgedrückt; er enthält ziemlich viel Eiterkörperchen, die zelligen Elemente vom vorhergehenden Tage werden nicht mehr gefunden. Dieselbe Beschaffenheit zeigt der Urin Mittags. Am 14. October sind die Eiterkörperchen seltener geworden. Das Thier stirbt den 15. October kurz nach 12 Uhr. Section: Die Niere ist in ein

speckiges, ödematöses Gewebe eingebettet, über welches starke Venen hinziehen; Vene und Arterie sind zusammengefasst, die Vene ist sehr wenig durchgängig. Die Niere ist stark hyperämisch und beträchtlich grösser als die andere; Cylinder können nicht mit Sicherheit gesehen werden. Bei der Untersuchung der gehärteten Niere findet sich sehr starke Hyperämie in den Pyramiden, zum Theil auch in der Rindensubstanz. In den grösseren Sammelröhren liegen Eiterkörperchen. An seltenen Stellen werden in den Pyramiden Cylinder gefunden.

11. Experiment. Die Vene wurde am 2. November eingeengt. Am 5. November morgens früh war das Thier todt. Der Urin konnte nicht untersucht werden. Section: Ausgebreitete Peritonitis, Vene nicht stark eingeengt, Hyperämie der Niere mässig. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich die Stauung auf die Pyramidensubstanz beschränkt, die Epithelien zeigen dieselbe Beschaffenheit, wie die der früheren Nieren; nur an einer Stelle besteht in der Corticalschicht starke fettige Degeneration. Homogene Cylinder finden sich in den Pyramiden. Das in Chromsäure gehärtete Präparat ergab bei der Untersuchung folgendes Resultat: Die Hyperämie erstreckt sich nur auf die Pyramiden, in welchen die epitheliale Auskleidung der Harnkanälchen ganz vollständig ist. In den Tubuli contorti liegen an seltenen Stellen Epithelien frei im Lumen der Kanälchen. Cylinder finden sich reichlich in den geraden Harnkanälchen, ungleich seltener in den gewundenen. In Schnitten, welche ganz kurze Zeit in essigsaurem Carmin gelegen haben, sind sie roth gefärbt, während die Epithelien keine Färbung zeigen, und treten sehr deutlich im Gesichtsfelde hervor. Die meisten sehen ganz homogen aus, andere scheinen längs-, noch andere quergestreift. Manche sind in eigenthümlicher Weise gedreht und gewunden. Hier und da finden sich ganz kleine, etwa von der Länge einiger Epithelien mit abgerundeten Enden, ohne jegliche Quertheilung oder irgend welche Spur von Kernen. Ganz selten findet sich auf dem Querschnitt das Lumen des Kanälchens, dessen Epithel vollständig erhalten ist, mit einem Ring von roth gefärbter Cylindermasse erfüllt, der Epithelreste umfasst, oder auch ganz leer ist. —

Wir wollen die anderen Experimente hier nicht genauer aufzählen, sondern nur zusammenfassend bemerken, dass wir in allen jenen 11 Nieren homogene Cylinder, zu sehr geringem Theile mit Molecülen bestäubt, gefunden haben, und zwar in den meisten sehr reichlich, so dass sie auf manchen Schnitten dicht bei einander lagen; und zwar wurden die Cylinder schon innerhalb der ersten

24 Stunden nach der Einengung vorgefunden. Dabei aber ist zu bemerken, dass die Cylinder oft ausserordentlich hell und hyalin waren, leicht von dem Gewebe und den stark injicirten Gefässen verdeckt wurden, und dass es oft der Färbung mit Carmin bedurfte, um einen genügenden Einblick in ihre Verbreitung zu bekommen, die sich ziemlich genau nach der Hyperämie richtete; beschränkte sich diese auf die Venen der Pyramiden, so waren die Cylinder nur in den Sammelröhren und Schleifen, betraf die Hyperämie auch die Capillaren der Rinde, so fanden wir sie auch, und zwar an den hyperämischen Stellen, in den Tubulis contortis. Der Urin konnte nur bei 5 Kaninchen untersucht werden, und nur bei 2 derselben konnten Cylinder gefunden werden.[1] — Bei einer anderen Reihe von Experimenten zeigte sich, dass die Einengung nicht genügend war oder durch Collateralen compensirt war: es war keine Stauung und keine ödematöse Infiltration eingetreten; dann suchten wir vergebens nach Cylindern, desgleichen in anderen Fällen, in welchen das ganze Aussehen der Niere jenem entsprach, bei denen die Vene vollständig unterbunden war. Bei zwei Hunden versuchten wir ebenfalls die Phlebostenose; bei dem einen war keine Stauung zu Stande gekommen, bei dem anderen war sie sehr beträchtlich, und es fanden sich in der gehärteten Niere ausser zahlreichen, granulirten Massen ganz spärliche homogene Cylinder in den Harnkanälchen. — Was die Beschaffenheit der Cylinder und der Epithelien betraf, so zeigte sich auch bei diesen Experimenten wieder, dass ein gegenseitiges Verhältniss nicht anzunehmen ist. Die Veränderungen der Epithelien waren höchst unbedeutend, in etwas Trübung und Quellung bestehend, nirgends eine Umwandlung in homogene Cylindermassen zu constatiren; dagegen war das Anhaften der Epithelien an der Tunica propria entschieden gelockert, und dem entsprechend fanden wir auch im Urin meist vereinzelte und bis zu Cylindern zusammenliegende Epithelien. Jene glänzenden, gelben Kugeln, die wir im ersten Abschnitt erwähnten, fanden wir auch hier öfter, sie konnten hier mit grösster Wahrscheinlichkeit als aus rothen Blutkörperchen hervorgehend gedeutet werden; die Einlagerung der Cylindermasse zwischen Tunica propria und Epithel haben wir auch hier an vereinzelten Präparaten gefunden.

Die mitgetheilten Experimente berechtigen nun, glauben wir, zu folgenden Schlüssen:

---

1) Seitdem haben wir uns aber überzeugt, dass auch der Urin bei wohlgelungener Einengung gewöhnlich Cylinder enthält.

Erstens: Die Stauung in den Nieren führt allerdings, wie Traube und nach ihm die meisten Anderen angenommen haben, zur Ausscheidung von homogenen Cylindern in die Harnkanälchen — wir glauben dies zum ersten Male experimentell erwiesen zu haben — und man darf nicht mit Munk und Burkart aus dem Vorkommen von Cylindern im Harn ohne weiteres auf einen entzündlichen Process in den Nieren schliessen. Doch müssen wir hierbei Eins bemerken. Dass wir etwa das Auftreten von Cylindern bekommen haben, weil wir durch die Anlegung der Ligatur einen Entzündungsprocess im gewöhnlichen Sinne des Wortes in der Niere setzten, können wir deshalb ausschliessen, weil wir in den Fällen, wo die Ligatur keine Stauung hervorrief, doch aber denselben traumatischen Reiz entwickelte, keine Cylinder erhielten; wir haben eben nur Stauung erzeugt, und das Bild, das die Niere bot, war wesentlich nur das der Stauung. Aber diese Stauung in der Niere zeigte das, wie Senator mit Recht hervorhebt, der Stauung in anderen Organen gewöhnlich nicht zukommende Bild eines gerinnenden Trans- resp. Exsudats. Schalten wir hier gleich den zweiten Schluss, den wir aus unseren Experimenten machen wollten, dieser Erörterung ein. Gibt nämlich schon das nun nachgewiesene Auftreten von Cylindern infolge von Stauung von vorne herein der Anschauung neuen Anhalt, die die Cylinder als Exsudationsproduct ansieht, indem wir hier dieselben wenigstens als ein Product des veränderten Blutdruckes kennen lernen, so haben wir in der mikroskopischen Untersuchung der betreffenden Nieren neuen Anhalt für unsere Auffassung gewonnen. Hier haben wir sicher die Nieren im Beginne der Cylinderbildung mikroskopirt, aber nirgends fanden wir ein Bild, das den Uebergang der Epithelien zur Cylindermasse — sei es durch Metamorphose, sei es durch Secretion — wahrscheinlich machte, wohl aber Bilder, die die Uebergänge einer einfachen eiweisshaltigen Flüssigkeit, die das Lumen der Harnkanälchen erfüllte, zu Cylindern boten, Uebergänge, die namentlich eine Vergleichung von Pikrinsäurepräparaten mit Chromsäurepräparaten sehr wahrscheinlich machte. Also wir sehen auch hier die Cylinder als ein Exsudations- resp. Transsudationsproduct an; woher diese Eigenthümlichkeit, dass venöse Stauung in der Niere ein coagulabeles Transsudat setzt, wissen wir nicht, vielleicht ist eine eigenthümliche Anordnung der Gefässwandungen, resp. der Lymphgefässe in der Niere die Ursache, vielleicht bereiten die Nierenepithelien das von A. Schmidt geforderte Ferment (die beiden Generatoren sollen ja im eiweisshaltigen Harn vorhanden sein)? Aber diese Eigenthümlichkeit ist Thatsache, und damit tritt das Bild der

Stauung in der Niere allerdings sehr nahe an das der Entzündung heran. Wir haben Hyperämie und Exsudation; es fehlt nach der herrschenden Auffassung von der Entzündung ausser dem arteriellen Charakter der Hyperämie die Auswanderung der farblosen Blutkörperchen. Allerdings bei mehreren jener Thiere enthielt der Harn ziemlich reichliche Zellen dieser Art und in einigen der Nieren fanden wir sie ebenfalls; indessen fanden wir sie — wenigstens in erheblicher Menge — nicht constant, und es wäre schon möglich, dass in einigen der Fälle neben der Stauung auch ein Entzündungsprocess verursacht war, wie gerade in Experiment 6, wo die Arterie mit in die Ligatur gefasst war, und die Eiterkörperchen im Urin sowohl wie in der Niere am reichlichsten waren. Immerhin wird es sich aber fragen, ob nicht auch venöse Hyperämie den Anfang der Entzündung bilden, wenigstens den Anstoss dazu geben kann, ob wir nicht gerade dieses gerinnbare Exsudat, die homogenen Cylinder, schon als Beginn eines mehr entzündlichen Vorganges, wenn auch nicht als Symptom einer Entzündung im gewöhnlichen Sinne aufzufassen haben, und ob vielleicht diese Experimente so auch die Brücke liefern können zur Erklärung jener chronischen Indurationszustände, die wir häufig als Folge venöser Stauung in den verschiedensten Organen auftreten sehen. Wir zweifeln nicht, dass es möglich ist, Thiere mit eingeengter Nierenvene längere Zeit am Leben zu erhalten, und auf Fragen der Art, wie Buchwald und Litten sie zum Gegenstande der oben citirten Arbeit machten („ob interstitiell-nephritische Processe von einer Stauung abhängig sein könnten") antworten zu lassen.

IV. Mikrococcen in der Niere bei Phlebostenose.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Nieren unserer Versuchsthiere wurde unsere Aufmerksamkeit noch besonders durch einen Fund gefesselt, der zu den Cylindern in keiner directen Beziehung steht. Bei zehn von jenen elf Kaninchen, bei denen die Einengung der Vene gut ausgeführt war, fanden wir nämlich in der Niere wohl charakterisirte Gruppen jener feinkörnigen Gebilde, die man als Mikrococcen bezeichnet, in jenen so eigenthümlichen — auf den Zeichnungen zu Lukomsky's Untersuchungen über das Erysipel in Virchow's Archiv. Bd. 60. Taf. XII u. XIII trefflich wiedergegebenen — Erscheinungsformen, die selbst bei schwächeren Vergrösserungen sich nicht verkennen lassen, mit jener Widerstandsfähigkeit gegen $\bar{A}$c, KO, Alkohol-Aether, jener von Weigert (in seinen anatom. Beiträgen zur Lehre von den Pocken. 1874) hervor-

gehobenen Empfänglichkeit für Hämatoxylin. In einem Theile jener Nieren waren sie nur spärlich vorhanden, in anderen aber wurden sie in jedem Schnitte, wenigstens der Pyramidensubstanz, gefunden. Die intensive Färbung, die dieselben (und zwar die Coccen, nicht die Zwischensubstanz) durch Hämatoxylin annehmen, erleichterte ausserordentlich das Auffinden dieser Gebilde sowohl an frischen wie an erhärteten Präparaten, und an Schnitten der in chromsaurem Ammoniak erhärteten Nieren gelang es oft sogar die Mikrococcenhaufen aufs Intensivste gefärbt zu erhalten, bevor noch irgend ein Zellenkern sich gefärbt hatte. Wir fanden diese Gebilde vorwiegend in den Pyramiden, meistentheils lange, gerade, dünnwandige Kanäle erfüllend, die nach ihrem Verlaufe für kleine Venen gehalten werden mussten; vereinzelt erhielten wir auch Schnitte, in welchen auch das der Vene anliegende Harnkanälchen mit den Massen erfüllt war, und in einem solchen schlossen letztere in ihrem Centrum die Epithelien des Harnkanälchens ein. Zuweilen waren die Contouren der mit den Massen erfüllten Kanäle auch wurstförmig ausgebuchtet, wie z. B. in Fig. 9. auf Lukomsky's Taf. XIII, doch zeigte sich nirgends eine den Lymphspalten entsprechende Lagerung. In der Rindensubstanz fanden wir sie nur, wenn dieselbe an der Hyperämie Theil nahm; hier erfüllten sie in deutlichster Weise das capillare Netzwerk zwischen den Harnkanälchen und zwar nie continuirlich auf grössere Strecken hin, wie in den Venen der Pyramiden, sondern zerstreut liegende kleine sternförmige Abtheilungen dieses Netzwerkes. In den Glomerulis fanden wir sie nie. Bei einigen Nieren enthielt auch das Blutgerinnsel, welches in der Vene dicht an der Ligatur (peripher) lag, reichliche Gruppen von Körnchen, die für Mikrococcen angesprochen werden mussten. Die reichlichen Körnchen der Epithelien in den Harnkanälchen zeigten weder ihrem Aussehen nach Aehnlichkeit mit Mikrococcen, noch färbten sie sich auf Hämatoxylin-Zusatz. In der Hundeniere, in welcher die Einengung gut ausgeführt war, konnten wir Mikrococcen nicht nachweisen.

Wir fühlen uns nicht berechtigt, auf die Natur und Bedeutung der Mikrococcen hier einzugehen; ebensowenig halten wir es für geeignet die allgemeine Bedeutung unserer Beobachtung zu discutiren, bevor es uns nicht gelungen ist, dieselbe an den verschiedensten Organen und mit den mannigfaltigsten Modificationen zu prüfen. Indem wir aber hervorheben, dass unter unserer grossen Zahl von Experimenten, in denen der Faden mit oder ohne Absicht die Vene gar nicht, mässig oder vollständig einengte, die Mikrococcen lediglich

in denjenigen Nieren und an solchen Stellen derselben gefunden wurden, wo Blutstauung (nicht vollständige Stockung) vorhanden war, dass eine etwaige Einwanderung der Mikrococcen von der gesetzten Wunde aus also ausgeschlossen werden kann, fühlen wir uns berechtigt eine Folgerung unserer Beobachtung hier schon in Kürze hervorzuheben:

Der Befund der Mikrococcenanhäufung bei Veneneinengung widerlegt ganz definitiv die Anschauung, nach welcher man diese Gebilde stets als das Resultat einer pathologischen Embolie, oder richtiger einer Embolie pathologischer Gebilde zu deuten habe, und fordert zur Prüfung darüber auf, ob die in entzündeten Geweben gefundenen Mikrococcenhaufen, wie beim Erysipel (Lukomsky), bei Pocken (Weigert), nicht in Folge des Druckes, den das Exsudat ausübt, und in Folge der dadurch gesetzten Circulationsstörung secundär entstehen können. Speciell in der Niere wird man für die Folge in denjenigen Fällen, wo man die Mikrococcen in den Glomerulis findet, allerdings eher an Embolie zu denken haben, wenn dagegen in den Capillaren oder Venen, an Stauung; doch könnte es wohl auch Fälle geben, in denen auch in den Glomerulis in Folge einer Stauung Mikrococcen sich bilden. (Ob in der Menschenniere bei Lungen- und Herzkrankheiten Mikrococcen sich finden, hatten wir noch nicht Gelegenheit zu prüfen; doch erinnern wir uns, gelegentlich auch in Nieren von Individuen, die nicht an Endocarditis, Diphtheritis u. s. w. litten, Mikrococcen gefunden zu haben.)

Ob nun bei der Stauung, also in unseren Experimenten, die Mikrococcenanhäufung Folge einer Embolie im weitesten Sinne des Wortes ist, d. h. auch durch Aufstauung entsteht, oder ob die Mikrococcen an Ort und Stelle sich bilden, zur Entscheidung dieser — für Viele [1]) allerdings gar nicht existirenden — Alternative wird sich vielleicht bei weiterer Ausführung dieser Experimente noch mancher Anhaltspunkt ergeben. Nach der vorherrschenden Anschauung über die Natur der Mikrococcen wird die nächstliegende Erklärung die der Aufstauung sein, etwa in der Weise, wie Lücke dies für die infectiöse Periostitis (Deutsche Ztschr. f. Chir. 1874. Bd. IV) annimmt und man wird sich denken können, dass die auch normaler Weise (stets oder zuweilen) im Blute vorhandenen Mikrococcen an den Orten, wo ein Circulationshinderniss statthat, sich allmählich ansammeln,

1) Nämlich für diejenigen, welche in dem Auftreten von Mikrococcen nichts Anderes als eine Einwanderung von präexistirenden Organismen sehen zu dürfen glauben.

eventuell auch weiter entwickeln; das Resultat, das wir bei der artificiellen Phlebostenose erhielten, würde dann geradezu als Beweis für die Möglichkeit der Aufstauung der Mikrococcen gelten können. Indessen haben wir eine Bestätigung dieser Erklärung durch das Experiment vergebens gesucht. Wir haben einer Anzahl von Thieren, denen wir die Nierenvene einengten, während, kurz vor oder kurz nach der Operation fein vertheiltes Anilinblau, anderen isolirte Fäulnissbakterien in das Blut injicirt, konnten aber in der betreffenden Niere die injicirten Substanzen, obwohl dieselben in den Geweben nachweisbar waren, durchaus nicht in reichlicherer Menge vorfinden, als in der anderen Niere, in welcher die Circulation frei geblieben war. Es will uns fast scheinen, als spräche dies eher für die locale Entstehung der Mikrococcen bei der Phlebostenose. —

Tabellarische Uebersicht der Experimente an Kaninchen, bei denen die Einengung gut ausgeführt war.

Nummer.	Operirt am	Urin	Gestorben am	Harncylinder in der Niere	Mikrococcen in der Niere
1	17. Juli	Enthält zieml. viel Cylinder.	20. Juli	Ziemlich reichlich.	Ziemlich reichlich.
2	26. Juli	Enth. wenig Cyl.	28. Juli	Viel.	Reichlich.
3	27. Juli	Nicht untersucht.	28. Juli	In mässiger Zahl.	Reichlich.
4	12. Aug.	Enth. Blut, keine Cylinder.	13. Aug.	Nicht viel.	Spärlich.
5	14. Aug.	Enth. Blut, k. Cyl.	16. Aug.	Sehr viel.	Häufig.
6	11. Oct.	Enth. keine Cyl.	15. Oct.	Spärlich.	In einer geringen Zahl von Schnitten finden sich keine.
7	18. Oct.	Nicht untersucht.	19. Oct.	In mässiger Zahl.	Wenig.
8	20. Oct.	„	21. Oct.	Ziemlich viel.	In geringer Zahl.
9	22. Oct.	„	23. Oct.	Spärlich.	Zahlreich.
10	2. Nov.	„	4. Nov.	Zahlreich.	Wenig.
11	2. Nov.	„	5. Nov.	In beträchtl. Zahl.	In ziemlich grosser Zahl.

VII.

Kann in der schweren Form des Diabetes die Zuckerausfuhr durch vermehrte Zufuhr von Albuminaten gesteigert werden?

Von

Dr. E. Külz,
Privatdocent in Marburg.

Dass Brod (Amylon, Dextrin, Dextrose) in der leichten wie schweren Form des Diabetes die Zuckerausscheidung steigert, ist durch unzählige Beobachtungen sicher erwiesen. Insofern bei der schweren Form des Diabetes auch bei reiner Fleischdiät namhafte Mengen Zucker ausgeschieden werden, und dieser Zucker als von den Albuminaten stammend allgemein angesehen wird, sollte man meinen, dass auch vermehrte Zufuhr von Albuminaten die Zuckerausscheidung steigern müsse. Da die Frage für die Physiologie wie Pathologie von Bedeutung ist, so unternahm ich es, sie experimentell zu entscheiden.

Als Versuchsindividuum diente J. Sch., 27 Jahre alt, an der schweren Form des Diabetes leidend. Nachdem Sch. lange Zeit vorher eine Diät innegehalten hatte, die aus Fleisch, Eiern und reinem Kaffee bestand, wurde die erste Versuchsreihe angestellt.

Pat. erhielt täglich 5 mal Bouillon, bereitet aus je 1 Grm. Fleischextract (Liebig), 2 Grm. Kochsalz und 250 C.-Ctm. Wasser. Es wurden demnach zur Bereitung der innerhalb eines Tages genossenen Bouillon verbraucht: 5 Grm. Fleischextract, 10 Grm. Kochsalz und 1250 C.-Ctm. Wasser. Ausserdem erhielt Pat. täglich 23 Grm. Salze (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium gebunden an Chlor, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Kohlensäure). Den Hauptbestandtheil der Nahrung bildete Caseïn (fett- und zuckerfrei), das er in 5 Portionen, mit Wasser angerührt, zu sich nahm. Schwalheimer Wasser durfte Pat. nach Belieben trinken.

Der isolirte Pat., an dem ich ca. 7 Monate Tag für Tag ex-

perimentirte, hatte sich als durchaus zuverlässig erwiesen, so dass eine Bewachung ganz unnöthig gewesen wäre. Trotzdem wurde er am 4. Versuchstage der 1. Versuchsreihe von mir und einigen Medicinern ununterbrochen Tag und Nacht bewacht. Das Resultat des 4. Versuchstages entsprach allerdings der gehegten Erwartung: Steigerung der Zuckerausscheidung nach Steigerung der Caseïnzufuhr.

Unter 100 Patienten dürfte man kaum einen für ein solches Experiment geeignet finden. Es lag mir daher daran, den Versuch an ein und demselben Patienten zu wiederholen, zugleich, um dem Einwand zu begegnen, dass das Resultat wegen unvollständiger Bewachung des Pat. nicht beweisend sei. Es gelang mir, den Pat. zu einer 2. Versuchsreihe zu bewegen. Die Versuchsbedingungen waren genau dieselben, wie sich aus der Tabelle ersehen lässt. Nur wurde Pat. 4 Tage hindurch Tag und Nacht ununterbrochen von mir und einigen Medicinern bewacht. Um übrigens die Zuverlässigkeit des Pat. nochmals zu prüfen, wurde die 2. Versuchsreihe um einen Tag verlängert. An diesem (5.) Tage wurde Pat. nicht bewacht, die Menge des einzuführenden Caseïns jedoch absichtlich beträchtlich vermindert, um zu sehen, ob auch die Zuckerausscheidung entsprechend sank.

1. Versuchsreihe.

Datum.	Menge des in 24 Std. eingeführten Caseïns.	24stündige Harnmenge.	Zucker pCt.	Menge des in 24 Std. ausgeschiedenen Zuckers.
1/3	200 Grm.	4180 C.-Ctm.	1,89	79,0 Grm.
2/3	240 „	4100 „	1,71	70,1 „
3/3	300 „	4950 „	1,76	87,1 „
4/3	500 „	6420 „	2,14	137,4 „

2. Versuchsreihe.

Datum.	Menge des in 24 Std. eingeführten Caseïns.	24stündige Harnmenge.	Zucker pCt.	Menge des in 24 Std. ausgeschiedenen Zuckers
19/3	200 Grm.	4460 C.-Ctm.	1,48	66,0 Grm.
20/3	240 „	6140 „	1,07	65,7 „
21/3	300 „	6620 „	1,46	96,7 „
22/3	500 „	7210 „	1,76	126,9 „
23/3	240 „	5250 „	1,65	86,6 „

Beide Versuchsreihen zeigen eine gute Uebereinstimmung. Auf Einfuhr von 1240 Grm. Caseïn schied Pat. aus:

in der 1. Versuchsreihe 373,6 Grm. Zucker,
in der 2. Versuchsreihe 355,3 Grm. Zucker,

Differenz 18,3 Grm. Zucker.

Da Pat. ausser 5 Grm. Fleischextract nur Wasser und anorganische Salze erhielt, so muss man die Resultate wohl als durch das Caseïn bedingt ansehen.

Ohne eine bestimmte Erklärung dafür geben zu wollen, möchte ich, was übrigens ohnehin schon auffällt, darauf hinweisen, dass in beiden Versuchsreihen am 2. Versuchstage weniger oder nahezu dieselbe Menge Zucker ausgeschieden wurde, als am 1. Tage, obwohl am 2. Tage die Caseïnzufuhr 40 Grm. mehr betrug.

Am 2. und 5. Tage der 2. Versuchsreihe erhielt Pat. gleiche Mengen Caseïn. Trotzdem schied er am 2. Tage 65,7 Grm., am 5. Tage 86,6 Grm. Zucker aus. Das Resultat des 5. Tages dürfte sich wohl am einfachsten daraus erklären, dass die Caseïnzufuhr am vorhergehenden Tage sehr beträchtlich war (500 Grm.). Es scheint dadurch die Zuckerausscheidung noch am folgenden Tage beeinflusst worden zu sein.

Ohne an diese Beobachtung theoretische Betrachtungen zu knüpfen, ziehe ich daraus den Schluss, dass in diesem der schweren Form angehörigen Falle in der That vermehrte Zufuhr von Caseïn vermehrte Zuckerausfuhr zur Folge hatte.

VIII.

Ueber den Blutzucker.

Von

Dr. E. Külz,
Privatdocent in Marburg.

Bei meinen Studien über Diabetes habe ich, wo sich nur irgend dazu Gelegenheit bot, nicht verabsäumt, Blutuntersuchungen anzustellen. In Anbetracht der grossen Schwierigkeit, die die Beschaffung geeigneten Materials bietet, kann eine solche Untersuchung nur sehr langsam fortschreiten. Die bisher gewonnenen, zum Theil nicht unwichtigen Resultate halte ich für die Publication noch nicht reif genug. Eine vorläufige Mittheilung [1]) von A. Cantani, Professor in Neapel, veranlasst mich jedoch, meine Erfahrungen über einen Punkt wenigstens zu veröffentlichen.

Schon früher (1865) hatte sich Cantani für die Existenz eines eigenthümlichen diabetischen Blutzuckers aus theoretischen Gründen ausgesprochen. Den experimentellen Beweis für die Richtigkeit seiner Ansicht lieferte er erst später, unterstützt von Prof. Paladino. Das Verfahren, den Unterschied zwischen diabetischem Blutzucker und Traubenzucker festzustellen, war folgendes [2]):

Die betreffenden Diabeteskranken wurden mehrere Tage mit reichlicher Mehl- und Zuckerkost vorbereitet. Zu einer Zeit, wo vorhergegangene quantitative Analysen der einzelnen Harnentleerungen den grössten Zuckergehalt im Harn nachgewiesen hatten, wurde ein ergiebiger Aderlass gemacht.

Im Jahre 1872 wurde das Blut von 4 verschiedenen Kranken einzeln untersucht. Im Jahre 1873 wurde das Blut von 4 anderen

1) Ueber den diabetischen Blutzucker. Untersuchungen zur Naturlehre. Herausgegeben von Moleschott. 1875. XI. S. 443.

2) Hinsichtlich einiger Details verweise ich auf das leicht zu beschaffende Original

in demselben Augenblicke zur Ader gelassenen Kranken vereinigt der Prüfung unterworfen. Bei 2 Kranken wurde unter, bei 2 über $^1/_2$ pCt. Zucker durch Titriren mit Fehling'scher Lösung nachgewiesen. Die grösste Menge fand sich in dem vereinigten Blutserum der 4 Kranken vom Jahre 1873 vor, in welchem sich dieselbe auf 8 per Mille belief.

Die Untersuchung der optischen Eigenschaften des Blutzuckers, welche mittelst eines guten Soleil-Ventzke'schen-Apparates ausgeführt wurde, führte zu dem interessanten Resultate, dass der diabetische Blutzucker nicht polarisirt. Sonst gleicht der diabetische Blutzucker dem des Harns in allen chemischen Reactionen vollkommen, wie er auch gleicherweise bei Hefezusatz Alkohol und Kohlensäure liefert. Der einzige wesentliche Unterschied besteht darin, dass der erstere optisch unwirksam ist.

Hinsichtlich seiner Ansicht über die Bedeutung dieser Thatsache für den diabetischen Krankheitsprocess und für das Wesen der Zuckerharnruhr selbst verweist Cantani auf sein im Erscheinen begriffenes Buch: Ueber Stoffwechsel-Pathologie und Therapie.

Angenommen, die Beobachtung wäre nicht nur für diese, sondern für alle Fälle von Diabetes unzweifelhaft richtig, kurz die Thatsache, der diabetische Blutzucker polarisire nicht, sei ganz sicher gestellt, so wäre es doch nach meiner Meinung wünschenswerth, ehe man diese Thatsache für den diabetischen Krankheitsprocess und für das Wesen der Zuckerharnruhr verwerthet, zuvor das optische Verhalten des normalen Blutzuckers zu prüfen. Er könnte sich ja vielleicht ebenfalls optisch inactiv erweisen und dann würden die auf jener Differenz beruhenden Speculationen doch wohl als hinfällig bezeichnet werden müssen.

Bisher nahm man stillschweigend an, dass die im Menschen- und Thierblut nachweisbare reducirend wirkende Substanz Traubenzucker sei. Ewald[1]) stellte zuerst fest, dass die reducirend wirkende Substanz des normalen menschlichen Blutes das polarisirte Licht rechts dreht. Die gewiss dankenswerthe Beobachtung, deren Richtigkeit ich keineswegs bezweifle, verdient jedoch wiederholt zu werden, einmal, weil sie die erste und für das menschliche Blut einzige ist, dann aber auch, weil der Verdacht nicht ausgeschlossen ist, dass dem Blute, welches Ewald zu dieser Untersuchung verwandte, zum Theil der Inhalt des Ductus thoracicus beigemischt war.

1) Berl. klin. Wochenschr. 1875. No. 51 u. 52.

M. Abeles[1]) wies nach, dass die aus 2 Liter Hundeblut gewonnene, reducirend wirkende Substanz wenn auch nur schwach, so doch deutlich rechts drehte.

Ich kann für Kalbsblut die Beobachtung ganz sicher bestätigen. Aus 3 Liter Kalbsblut konnte ich eine Flüssigkeit isoliren, die stark reducirte und auf 25 C.-Ctm. eingeengt, eine Drehkraft besass, die 0,8 pCt. Traubenzucker entsprach.

Mit einer Ausnahme (Pat. Schlick) habe ich die Blutentziehungen bei einer Diät vorgenommen, in der Amylaceen reichlich vertreten waren.

Das Verfahren, welches ich bei der Untersuchung des Blutes auf Zucker beobachtete, war im Allgemeinen folgendes:

Das Blut wurde den diabetischen Patienten niemals durch den Aderlass, sondern stets rascher oder langsamer je nach dem Kräftezustand der Patienten durch den Schröpfkopf entzogen. Da die Messung doch keine genaue sein konnte, so sah ich davon ab, die Menge des in einer Sitzung entzogenen Blutes zu bestimmen; sie schwankte zwischen 50 und 120 C.-Ctm. Auf jeden Fall betrug die Gesammtmenge des von einem Patienten schliesslich gewonnenen Blutes nicht unter 300 C.-Ctm., in einem Falle mehr als das Doppelte (Pat. Schlick). Der Inhalt des Schröpfkopfes wurde rasch in eine Schale entleert, die etwa ½ Liter siedendes, mit einigen Tropfen Essigsäure angesäuertes Wasser enthielt, und das Ganze so lange gekocht, bis das Filtrat klar und leicht gelblich gefärbt abfloss. Der Niederschlag wurde noch mehrmals mit Wasser ausgekocht und schliesslich sorgfältig ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden auf ein kleines Volumen (ca. 30 C.-Ctm.) eingeengt. Da sich wiederum Coagula ausgeschieden hatten, so wurde nochmals filtrirt, der Niederschlag gut ausgewaschen und das Filtrat bis auf etwa 30 C.-Ctm. eingedampft. In der Flüssigkeit liess sich weder durch Essigsäure noch durch Salpetersäure Eiweiss nachweisen, wohl aber erhielt ich mit Salzsäure und Jodkaliumquecksilber noch einen nicht unbeträchtlichen Niederschlag. Ich habe mich einige Male dieser von Brücke eingeführten Methode mit gutem Erfolg bedient. Zur Entfärbung habe ich nie Thierkohle, sondern eine Lösung von Bleizucker benutzt. Die schliesslich resultirende Flüssigkeit wurde sowohl mit dem Polarisationsapparat von Soleil-Duboscq, als auch mit dem Polaristrobometer von Wild untersucht.

Die zur Untersuchung benutzten Diabeteskranken waren folgende:

1) Med. Jahrbücher. III. Heft. 1875.

1. Anna Elisabeth Schlick, 33 Jahr alt, Dienstmagd, schwere Form.
2. Georg Ast, 37 Jahr alt, Müller, schwere Form.
3. Julius Schmidt, 27 Jahr alt, Arbeiter, schwere Form.
4. Friedrich Happel, 60 Jahr alt, Fuhrmann, schwere Form.
5. Joh. Schneider, 38 Jahr alt, Schuhmacher, leichte Form.
6. Heinrich Jahn, 24 Jahr alt, Oeconom, leichte Form.

Es gehörten somit 4 Fälle der schweren, 2 Fälle der leichten Form des Diabetes an.

Die erste Untersuchung wurde an der Pat. Schlick im Jahre 1873 ausgeführt. Bei strengem Ausschluss der Kohlenhydrate schied sie täglich im Durchschnitt 30 Grm. Zucker aus. Es kam mir damals darauf an, zu constatiren, ob der diabetische Blutzucker bei reiner Fleischdiät die Haupteigenschaften des Traubenzuckers zeige. Sowohl vorher als auch im Verlauf der Zeit, wo die Blutentziehungen gemacht wurden, hielt Pat. die strengste Fleischdiät inne. Innerhalb 3 Wochen wurden der Pat. sicher über 600 C.-Ctm. Blut entzogen. Die hieraus in oben angegebener Weise erhaltene Flüssigkeit gab die gewöhnlichen Zuckerreactionen, drehte nach der Concentration sehr deutlich rechts und entwickelte, mit Hefe versetzt, Kohlensäure.

An Joh. Schneider gelang es mir sodann, auch für die leichte Form (bei gemischter Diät) dieselben Eigenschaften des Blutzuckers zu constatiren. Hiermit war meine Neugierde hinsichtlich der Eigenschaften des diabetischen Blutzuckers vorläufig befriedigt. Die vorläufige Mittheilung Cantani's veranlasste mich, die Beobachtung noch auf 4 weitere Fälle auszudehnen. In allen Fällen war das Endresultat: der diabetische Blutzucker polarisirt rechts. Bei den Patienten Ast, Schmidt und Happel wurde die Beobachtung sogar doppelt gemacht.

Ein Fall (Schmidt) kam zur Section. Wie ich an diesem Pat. zweimal zu verschiedenen Zeiten constatiren konnte, dass der Blutzucker rechts dreht, so gelang es mir auch post mortem dasselbe Verhalten des Blutzuckers nachzuweisen. Der aus der Leber erhaltene Zucker drehte ebenfalls rechts. Ich stellte ferner aus einem Theil der Leber 0,45 Grm. reines Glykogen (pulverförmig, schneeweiss, frei von Stickstoff und Asche) dar. Mit reinem menschlichem Parotidenspeichel versetzt gab das übrigens rechts drehende Glykogen reducirenden Zucker, der ebenfalls rechts drehte.[1]

1) Im vergangenen Jahre hatte ich Gelegenheit, das Blut eines an Diabetes verstorbenen Mädchens (15 Jahre alt) zu untersuchen. Die Form des Diabetes kann ich nicht angeben, da ich den Fall intra vitam nicht beobachtete. Der Blutzucker erwies sich auch hier als optisch wirksam.

Wenn ich allen Beobachtungen Rechnung trage, so musste ich z. B. an dem Apparat von Soleil-Duboscq den Zeiger um 3—6 Theilstriche über den Nullpunkt hinausschieben. Ein Irrthum ist hier also nicht wohl möglich. Ob die Drehkraft des diabetischen Blutzuckers geringer ist, als die des diabetischen Harnzuckers, kann ich aus meinen Beobachtungen nicht folgern. Ich habe das bis jetzt gewonnene Material aufbewahrt und hoffe durch weitere Beobachtungen den diabetischen Blutzucker in Substanz darstellen und das optische Verhalten desselben mit dem des Traubenzuckers vergleichen zu können.

Der Güte des Herrn Dr. Salomon verdanke ich ein reines Präparat von Glykogen, das aus der Leber eines Kindes, an dem die Perforation gemacht war, dargestellt wurde.[1]) Der durch Fermentirung hieraus hervorgegangene Zucker drehte ebenfalls rechts.

Wenn man Kaninchen, die volle 6 Tage gehungert haben, mit Traubenzucker, Inulin, Fruchtzucker, Rohrzucker, Milchzucker, Glycerin füttert, so findet man nach Einfuhr jeder einzelnen dieser Substanzen ein Glykogen vor, das, mit Parotidenspeichel saccharificirt, einen rechtsdrehenden Zucker liefert.

Nach diesen Erfahrungen kann es sich jetzt wohl nur noch darum handeln, den sicheren Nachweis zu liefern, dass der diabetische Blutzucker in gewissen Fällen inactiv ist. Gewagt dürfte es sein, die physikalische Differenz, wenn sie sich durch kritische Untersuchungen für gewisse Fälle als richtig erweisen sollte, schon jetzt für das Wesen der Zuckerruhr verwerthen zu wollen.

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. Jahrg. XII. (1874) S. 738.

IX.

Beobachtungen über die toxische Wirkung der Chromsäure.

Von

Dr. E. Gergens,
II. Assistent am physiologischen Institut zu Strassburg.

Angeregt durch die bekannten Versuche Nothnagel's, bei denen dieser Forscher durch Chromsäure-Injectionen locale Zerstörungen im Gehirn behufs Studium der Functionen einzelner Theile dieses Organes erzeugte, unternahm ich es, vermittelst derselben Methode das Lendenmark zu studiren. Zu dem Zwecke wurden vier Hunde benutzt, denen das Rückenmark in der Gegend des letzten Brustwirbels vollständig durchschnitten worden und die Wunde verheilt war. Es waren gut genährte und sonst gesunde Thiere, bei denen die von Goltz beschriebenen Reflexbewegungen des Hinterkörpers wohl ausgebildet waren. Bei einigen war auch ein Ischiadicus zu anderweiten Versuchen durchschnitten und ein Stück desselben exstirpirt.

Es wurde vermittelst eines spitzen Pfriems von aussen her Fell und Musculatur bis auf den Bogen eines der oberen Lendenwirbel durchstochen, dann dieser durch bei mässigem Druck ausgeführte Drehbewegungen durchbohrt, bis ein Zucken des Schwanzes die Ankunft des Instrumentes im Wirbelkanal des Thieres anzeigte. Dann führte ich durch das so entstandene Bohrloch eine Hohlsonde und auf dieser die Kanüle einer Pravaz'schen Spritze ein, und injicirte einige Tropfen einer concentrirten Chromsäurelösung. Urinentleerung, Wedeln des Schwanzes, krampfhaftes Anziehen der Hinterbeine

an den Leib, in einem Falle auch Erection, erfolgte sofort. Das rhythmische Pendeln der Hinterbeine beim Herabhängenlassen des Thieres war sistirt, die Temperatur der Pfote mit erhaltenem Ischiadicus in den betreffenden Fällen deutlich fühlbar gegen die der anderen Seite erhöht. Nach durchschnittlich 24 Stunden war bei den Thieren Appetitlosigkeit eingetreten, gierig getrunkenes Wasser wurde meistens sofort wieder ausgebrochen, der in grosser Quantität spontan oder reflectorisch entleerte Harn war auffallend hellfarbig und enthielt Eiweiss in reichlicher Menge. Auch waren in demselben unter dem Mikroskope Harncylinder und Nierenepithelien nachweisbar. Die Thiere überlebten den Eingriff bis zu 5 Tagen, verweigerten währenddem die Aufnahme fester Nahrung und brachen getrunkene Flüssigkeiten wieder aus. Ganz analog verlief ein an einem Hunde mit nicht durchschnittenem Rückenmark angestellter Versuch.

Die Sectionen ergaben einen mehr oder minder umfangreichen Zerstörungsherd im Lendenmark, bei einem kaum von der Grösse einer Erbse, bei einem anderen Zerstörung des Marks in der Länge zweier Wirbel. Bei sämmtlichen waren die Nieren (welche Herr Prof. von Recklinghausen die Freundlichkeit hatte zu untersuchen) äusserst blutreich. Es waren Ekchymosen auf der Rinde sichtbar, die Rindensubstanz gelb, Marksubstanz dunkelroth, Trübung und Verfettung der Epithelien, keine Veränderung des interstitiellen Gewebes, also parenchymatöse (desquamative) Nephritis. Mikrococcen wurden in keiner Niere vorgefunden. In einigen Fällen fand sich Injection und Ekchymosen der Blasenschleimhaut. Bei keinem der Thiere war eine nennenswerthe Eiterung an der Einstichstelle, und war auch in allen Fällen die von der Chromsäure bewirkte Zerstörung auf den Inhalt des Wirbelkanals beschränkt. Ich war um so mehr der Ansicht, dass die Albuminurie und Nephritis ihre Ursache in einer durch centrale Reizung bedingten activen Hyperämie der Nieren haben müsse, als schon vor langer Zeit Schiff[1]) und Correnti[2]) nach Verletzung oder Reizung des Rückenmarks haben Albuminurie auftreten sehen. Weiter sprach hierfür die bei Hunden manchmal nach vollständiger Zermalmung des Lendenmarks allerdings inconstant auf hiesigem physiologischen Institute beobachtete Albuminurie. Es musste sich im Falle der Richtigkeit der erwähnten Annahme Albuminurie und Nephritis auch durch andere

1) De vi baseos encephali.

2) Studi critici e contribuzioni alla patogenesi dell' albuminuria.

Art des Reizes vom Lendenmark aus erzielen lassen, und zum Zweck der Sicherstellung meiner Hypothese unternahm ich folgende Versuche:

Einem Hund mit abgetrenntem Lendenmark und längst verheilter Wunde wurden etwa 5 Tropfen einer concentrirten Lösung von Ferrum sesquichloratum ins Lendenmark injicirt. Die Erscheinungen in Bezug auf Reiz und gestörte Thätigkeit des Marks waren dieselben, wie oben geschildert. Es trat aber kein Erbrechen und keine Albuminurie auf, und als das Thier nach einigen Tagen starb, fanden sich die Nieren blass und nicht im Zustande parenchymatöser Entzündung. Auch im Darmkanal nichts Abnormes.

Einer kräftigen Hündin mit vor Monaten in der Höhe des 12. Brustwirbels durchschnittenem Mark wurde durch ein am 2. Lendenwirbel angelegtes Trepanloch ein mit vielen vorstehenden harten Borsten versehenes Korkstück in den Wirbelkanal eingebracht. Nach kaum 2 Tage dauernder Traurigkeit des Thieres war dieses wieder vollkommen wohl, die Haut- und Fleischwunde war fast ganz geschlossen, ohne dass der Harn jemals Eiweiss enthalten hatte, während die Oberschenkel bleibend an den Leib angezogen waren, ein sicheres Zeichen dauernder Reizung des Lendenmarks. Als 3 Wochen später die Hündin zu anderen Zwecken getödtet wurde, fand sich der eingeschobene Kork im Wirbelkanal, wo er mit den ihm anhaftenden Borsten das Mark vielfach durchstochen und stark gequetscht hatte.

Einem Hunde, dem 14 Tage zuvor das Rückenmark durchschnitten und die Wunde in Heilung begriffen war, wurden 15 Tropfen concentrirter Chromsäurelösung subcutan injicirt. Nach einigen Stunden trat Brechen und starker Durchfall ein, und dauerte letzterer bis zu dem 36 Stunden nach der Operation erfolgten Tod. Reiner Harn des Thieres konnte zu dessen Lebzeit nicht erlangt werden. Es fand sich hier post mortem beginnende parenchymatöse Entzündung der Nieren nachweisbar durch vorhandene Trübung des Epithels und durch Harncylinder, die dem wenigen in der Blase vorgefundenen Harn reichlich beigemengt waren. An der Blasenschleimhaut Injection und einzelne Ekchymosen. Entzündung der Darmschleimhaut besonders hochgradig den Dickdarm betreffend, der mit dünnflüssigen schaumigen Kothmassen gefüllt war.

Es war also das Entstehen der Nephritis nur auf die toxische Wirkung der Chromsäure zurückzuführen. Von derselben war aber in allen Fällen nur eine verhältnissmässig geringe Quantität beigebracht und von dieser an Ort und Stelle ein immerhin nicht unbe-

trächtlicher Theil zurückgeblieben und, wie die grüngraue Farbe des zerstörten Gewebes bewies, zu Chromoxyd reducirt worden. Die in das Blut gelangte Säure musste in dieser alkalischen Flüssigkeit neutralisirt werden, und so ihre Eigenschaft als Aetzmittel verlieren. Hätte die resorbirte Chromsäure hingereicht die ganze Blutmasse zu saurer Reaction zu bringen, so wäre die Beschränkung der Störungen auf die Nieren und den Darm schwer verständlich.

Es wurden zur Aufklärung der Art und Weise der Chromsäurewirkung deshalb folgende Versuche mit neutralen chromsauren Salzen vorgenommen:

Einem Kaninchen wurden 2 Grm. einer Lösung von neutralem chromsaurem Kali (1 : 7,5 aq. dest.), also $^4/_{15}$ Grm. des Salzes subcutan beigebracht. Nach 24 Stunden fand man das Thier todt in seinem Behälter. Der währenddem secernirte aufgefangene Harn enthielt Eiweiss. Anstatt der beim gesunden Kaninchen geballten Excremente fanden sich breiige Kothmassen am Boden des Kastens und am Fell des Thieres. Die Nieren waren äusserst blutreich und zeigten zahlreiche hämorrhagische Infarcte. Der Dickdarm war gefüllt mit dünnen Kothmassen, seine Schleimhaut stark geröthet.

Bei einem Kaninchen, dem 4 Grm. einer Lösung von (1 : 10 aq. dest.) neutralem chromsauren Natron, also $^2/_5$ Grm. des Salzes subcutan beigebracht war, ergab sich genau dasselbe Resultat. Bei beiden Thieren war das Gewebe an der Injectionsstelle von reducirter Chromsäure grüngrau verfärbt.

Da die Nephritis also auch durch neutrale chromsaure Salze erzeugt wird, denen jede ätzende Eigenschaft auch in viel geringerer Verdünnung, als sie hier in ihrer Vermischung mit der Blutmenge eines Kaninchens erfahren haben, gänzlich abgeht, so lässt sich für die Art der Einwirkung der erwähnten Substanzen auf so begrenzte Gebiete des Thierkörpers nur folgende Erklärung finden, die ich aber weit entfernt bin mehr als eine blosse Vermuthung zu nennen:

Ist Chromsäure durch Resorption ins Blut gelangt, so wird sie dort sofort neutralisirt und verhält sich innerhalb des Gefässsystems ebenso, wie resorbirtes neutrales chromsaures Salz. Beide sind hier für die physiologische Zusammensetzung und Function des Blutes in keiner Weise störend. In den Nieren aber, wo das chromsaure Salz mit saurem Secrete, dem Harn, ausgeschieden wird, wird die Säure wieder frei noch während seines Contactes mit dem Nierenepithel und sie übt dann auf dasselbe selbst in der Verdünnung, in der sie nothwendig dort sich befinden muss, einen so heftigen Reiz, dass parenchymatöse Entzündung des Organes die Folge ist. Selbst für

die Pflanzenfresser, deren Harn alkalisch den Körper verlässt, möchte ich vorerst bei dieser Erklärung bleiben. Kennen wir doch die bei der Harnausscheidung in den Nieren selbst geschehenden chemischen Vorgänge viel zu wenig um mit Bestimmtheit behaupten zu können, dass der Harn des Pflanzenfressers im Momente seiner Berührung mit dem Nierenepithel dieselbe Reaction zeigt, wie später in der Blase. Ueberdies mag aber der grosse Reichthum an Pflanzensäuren und Kohlensäure auch des nicht saueren Kaninchenharnes das Auftreten von freier Chromsäure im Momente der Ausscheidung durch Massenwirkung ermöglichen. Die in manchen Fällen bei Hunden gesehene Veränderung der Blasenschleimhaut ist ebenfalls der Annahme directer ätzender Einwirkung von Seiten des Harns entsprechend.

Die bei einem Hunde, wie erwähnt, beobachtete Entzündung der gesammten Darmschleimhaut konnte sich durch Auflecken von vielleicht aus der Einstichstelle zurückgetretener Chromsäure erklären. Dem widerspricht die gerade im Dickdarm ganz besonders starke Entzündung, während Dünndarm und Magen nur wenig betroffen waren; ebenso die bei den zwei letzten Versuchen an Kaninchen auf den Dickdarm allein beschränkte Entzündung. Viel plausibler scheint es mir hier anzunehmen, dass mit dem alkalischen Secret der Dickdarmschleimhaut chromsaures Salz ausgeschieden wird, und dass die durch Contact mit dem sauren Dickdarminhalt wieder frei gewordene Chromsäure hier wie in den Nieren direct ätzend wirkt.

Es verhalten sich also selbst ganz geringe Mengen von Chromsäure im thierischen Organismus durchaus nicht so harmlos, wie man bis jetzt anzunehmen geneigt war. Vielleicht werden die in diesen Zeilen gegebenen Resultate beiläufig gemachter Beobachtungen zu eingehenderer Bearbeitung der angeregten Frage Veranlassung geben.

X.

Untersuchungen aus dem pharmaceutischen Institute der Universität Dorpat.

Ueber die wirksamen und einige andere Bestandtheile des Mutterkornes.

Von

Dragendorff und Podwissotzky.

Wer heutzutage einen Aufsatz über die chemische Zusammensetzung des Mutterkornes veröffentlicht, muss darauf gefasst sein vielfachem Misstrauen und mannigfachen Einwendungen zu begegnen. Denn es gibt unter den wichtigeren pharmakognostischen Droguen kaum eine, an der sich in neuerer Zeit Chemiker so häufig versucht und aus der man bisher so wenig wohl Charakterisirtes dargestellt hat, wie diese.

Fangen wir mit dem Ergotin, welches Wiggers zuerst 1832 beschrieben hat [1]), an, so müssen wir im Hinblick auf die Erfahrung, dass Mutterkorn schon an kaltes Wasser nicht nur die therapeutisch werthvollen, sondern fast alle energisch wirkenden Substanzen leicht abgibt, bezweifeln, dass jenes Ergotin den wesentlichen Mutterkornbestandtheil repräsentire. Wir lesen bei Wiggers, dass Ergotin in Alkohol löslich, dagegen in Wasser und Aether unlöslich sei. Wiggers scheint den wirksamen Bestandtheil nur unrein isolirt zu haben; nach der Darstellungsmethode mussten dem Wiggers'schen Ergotin neben Salzen, neben Verbindungen des von Ludwig [2]) im Mutterkorn nachgewiesenen Methylamins und des von Winkler [3])

1) Annal. d. Pharm. Bd. 1. S. 129.

2) Arch. f. Pharm. Bd. 164. S. 193 (1863).

3) Arch. f. Pharm. Bd. 23. S. 148 (1827). Chem. pharm. Centralbl. Jg. 1851. S. 703. N. Repert. f. Pharm. Bd. 1. S. 22 u. 117 (1852). und N. Jahrb. f. Pharm. Bd. 26. S. 129 (1853).

und Walz[1]) beobachteten Trimethylamins (Secalins), etwas Mycose und andere Substanzen beigemengt sein. Dass aber das Ergotin von Wiggers wirksam sei, kann nach seinen und den Versuchen von Schroff[2]), von Köhler, Eberty[3]) und Rossbach[4]) gleichfalls nicht bezweifelt werden. Aber es hat bereits Köhler darauf aufmerksam gemacht, dass in der Wirkungsweise desselben und des nach Bonjean's Vorschrift[5]) dargestellten (wässrigen) gereinigten Mutterkornextractes Differenzen beobachtet werden. In dem wässrigen Auszuge des Mutterkornes glaubte Wiggers eine Substanz gefunden zu haben, welche um die damalige Zeit fast bei allen Analysen von Pflanzen- und Thierproducten genannt, aber niemals wirklich scharf charakterisirt worden ist, das sogenannte Osmazom. Von diesem letzteren sagt Buchheim: „Hätte Wiggers Versuche über die Wirksamkeit seines scheinbar ganz indifferenten Osmazoms angestellt, so würden wir über den wirksamen Bestandtheil des Mutterkornes schon längst ins Reine gekommen sein.“[6]) Es ist dabei nur zu bemerken, dass Wiggers einen Unterschied macht zwischen den „wohlthätigen“ und den „schädlichen“ Wirkungen des Mutterkornes und dass er erstere dem Osmazom, letztere dem Ergotin zuschreibt, demnach die Wirksamkeit seines Osmazoms nicht leugnet.

Durch Erhitzen des Mutterkornextractes mit Kalkmilch, Abfiltriren des unlöslichen milch- (und phosphor-) sauren Calciums, Fällung des Filtrates mit ammoniakalischem Bleiessig, neues Filtriren, Beseitigen des überschüssig im Filtrate vorhandenen Bleisalzes durch Fällung mit Ammoniumcarbonat, Entfernung des entstehenden Ammoniumacetates durch Verflüchtigen beim Eindampfen des Filtrates, des vorhandenen Leucins durch mehrmals wiederholte Krystallisation erhielt Buchheim eine dunkelbraune, sehr hygroskopische Substanz, welche am meisten Aehnlichkeit mit dem thierischen Leim hat, welche wie dieser durch Phenylsäure, Gerbsäure und Chlor (theilweise) gefällt wird und noch die Wirkungen des Mutterkornes

1) Jahrb. f. prakt. Pharm. Bd. 24. S. 242 (1852).

2) Lehrb. d. Pharmakologie. Wien 1873. S. 613.

3) „Ueber die Wirkung des Mutterkornes“. Diss. Halle 1873 und Archiv f. path. Anatomie. Bd. 60. S. 384.

4) Verh. d. Würzburger phys. med. Ges. Bd. 6. S. 14 (1873—74).

5) Compt. rend. T. 14. N. 24. p. 899 (1842). Das Extract wird bekanntlich durch Behandlung des wieder eingedampften wässrigen Auszuges mit Weingeist erhalten. Vergl. auch später Bonjean's Traité theorique et practique de l'ergot du seigle. Paris 1848 und Repert. f. Pharm. Bd 83. S. 93.

6) Dieses Archiv Bd. 3. H. 1. S. 1 (1874).

besitzt. Es kommt demnach auch Buchheim zu der Ueberzeugung, dass der wirksame Bestandtheil des Mutterkornes in Wasser löslich, also nicht identisch mit dem Wiggers'schen Ergotin sei, ja es scheint Buchheim ferner den Gedanken zu haben, dass dieses ein Zersetzungsproduct der wirksamen Substanz sei. Indem Buchheim das Verhalten der letzteren gegen Chlorwasser und Ammoniak und ihre dabei hervortretende Unterschiede vom Leim angibt, sagt er: „Auf Zusatz von Säuren zu der ammoniakalischen Lösung entsteht nämlich ein brauner, flockiger Niederschlag, der nach dem Trocknen ganz ähnliche Eigenschaften zeigt, wie das Wiggers'sche Ergotin und vielleicht mit demselben identisch ist." Allerdings sagt B. nicht, dass dieses Zersetzungsproduct unter den Händen von Wiggers sich gebildet habe und es ist das auch wohl kaum wahrscheinlich, wenn man bedenkt, dass bei der Bearbeitung von Wiggers weit weniger kräftig auf Mutterkorn und seine Bestandtheile reagirt wurde, wie bei derjenigen von Buchheim. Es würde demnach auch hier wieder die grössere Wahrscheinlichkeit die sein, dass das Mutterkorn zwei, vielleicht in genetischem Zusammenhange stehende Bestandtheile hat, welche beide, wenn auch nicht völlig gleiche, energische Wirkungen [1]) auf den Thierkörper ausüben. Wiggers konnte den einen, Buchheim den anderen derselben vor sich gehabt, aber Keiner von Beiden ihn schon genügend gereinigt haben.[2]) Buchheim vergleicht sein Product mit den putriden oder septischen Stoffen, er vermuthet in ihm und dem Ergotin Wiggers' Zwischenproducte einer abwärts gehenden Stoffmetamorphose, ausgehend von dem Kleber oder den Stoffen, „welche in der gesunden Pflanze Kleber gebildet haben würden", endigend mit Leucin, Trimethylamin und Ammoniak, und bedingt durch die Einwirkung des Pilzmyceliums. „Das Mutterkorn kann keinen Stoff enthalten, welcher sich nicht aus den Bestandtheilen des Roggens ableiten liesse", sagt Buchheim und gibt uns damit den Weg an, auf welchem er zu der oben entwickelten Ansicht gelangte. Dieser Satz ist gewiss richtig, aber er ist nicht im Stande für uns die Grenze der Möglichkeiten irgendwie zu bezeichnen.

Mit demselben wässrigen Extracte, welches Buchheim bear-

---

1) Buchheim, welcher das Ergotin Wiggers' auch in dem Bleiniederschlage zu haben glaubt, bestreitet, dass das von ihm daraus isolirte Ergotin auf die Gefässe der Froschschleimhaut wirkt.

2) Im Präparate von Buchheim waren namentlich Leucin und Aschenbestandtheile vorhanden.

beitet hat, hatte bereits 1865 Wenzell[1]) Versuche angestellt. Dieselben liessen ihn die Existenz zweier Alkaloide, des Eibolins und Ergotins, und einer flüchtigen Säure, der Ergotsäure behaupten. Wenzell erklärt das Eibolin für die „hauptsächlich wirksame Substanz des Mutterkornes und noch neuerdings behauptet Rossbach mit einem Eibolin gearbeitet zu haben, welches er sehr wirksam fand (a. a. O.). Die Angaben Wenzell's in Bezug auf Ergotin will Manassewitz[2]) bestätigt gefunden haben. Er behauptet aus 4 Pfd. Mutterkorn 2,513 Grm. reines Ergotin dargestellt zu haben, dem er auf Grundlage einer ausgeführten Kohlen- und Wasserstoffbestimmung und einer Stickstoffanalyse die Zusammensetzung $C_{50}H_{52}N_2O_3$ (gefunden 82,6 pCt. C; 7,25 pCt. H und 3,98 pCt. N) beilegt. Das Platinsalz soll nach M. $C_{50}H_{52}N_2O_3Cl + PtCl_2$ zusammengesetzt sein (Pt jedenfalls = 98); er fand 9,81 pCt. Pt anstatt 10,5 pCt. Was das aber für ein Alkaloid gewesen sein muss, beweist ein anderer Versuch der Darstellung, den wir uns scheuen in den Text dieses Aufsatzes aufzunehmen.[3]) Eibolin konnte Manassewitz bei wiederholten Versuchen der Methode Wenzell's nicht erlangen. Immer gewann er nur stickstofffreie, schwarzbraune, in Alkohol unlösliche Massen. M. bezweifelt aus diesem Grunde die Existenz des Alkaloides.

Die Ergotsäure Wenzell's konnte M. gleichfalls nicht darstellen, er hält sie für Ameisensäure, von der er darthut, dass sie bereits im Mutterkorn fertig gebildet vorliege, was auch schon Winkler behauptet. Vgl. hierüber auch die Anmerkung von Wittstein zum Wenzell'schen Aufsatze (S. 24 der Vierteljahrschr.).

Im Jahre 1870 wurden dann wiederum von Ganzer[4]) und Herrmann[5]) die Angaben Wenzell's über die Mutterkornalka-

1) American. Journ. of Pharm. V. 36. p. 193 (1864). übersetzt in Vierteljahrschr. f pr. Pharm. Bd. 14. S. 18 (1865).

2) Vergl. dessen russische Mag.-Dissertation v. Jahre 1867 und die von ihm besorgte Uebersetzung in der Pharm. Zeitschr. f. Russland. Jahrg. 6. S. 387.

3) Manassewitz fällte einen mit kaltem salzsäurehaltigem Wasser angefertigten Auszug des Mutterkornes nach dem Eindampfen bei 35° mit Phosphormolybdänsäure. Der getrocknete Niederschlag wurde mit Aetzbaryt in einem Kolben erhitzt, wobei Trimethylamin aber kein Ammoniak abdestillirten. Nachdem geglüht war, wurde der erkaltete Rückstand mit Alkohol von 90 pCt. ausgekocht und der Auszug nach Fällung des Baryts durch Kohlensäure verdunstet. Man erhielt eine schwarzbraune firnissartige Masse, löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether, mit Natronkalk Ammoniak entwickelnd. „Das Verhalten dieser Materie zu den beim Ergotin gebrauchten Reagentien bewiesen auf genügende Weise die Identität dieser Materie mit dem Wenzell'schen Ergotin."

4) Arch. f. Pharm. Bd. 194. S. 195.

5) Vierteljahrschr. f. pr. Pharm. Bd. 18. S. 4, 81.

loide bestätigt und von Herrmann namentlich auch die Existenz des Eibolins gegen Manassewitz vertheidigt. Auch Wenzell selbst hat im Jahre 1872 in einem Nachtrage zu seiner früheren Arbeit [1]) seine Behauptung aufrecht erhalten und eine modificirte Methode zur Darstellung der beiden Alkaloide mitgetheilt, bei welcher namentlich von der Unlöslichkeit des Eibolins in Aether zur Trennung desselben vom Ergotin Gebrauch gemacht wurde. Die Angaben Wenzell's werden wiederum von anderen Seiten, namentlich auch von Buchheim, bezweifelt, und es muss in Bezug auf sie zunächst schon gesagt werden, dass sowohl das Ergotin Wenzell's wie das Eibolin jedenfalls unkrystallinische, mehr oder minder gefärbte Gemische repräsentirten. Dass das Eibolin in dem von Buchheim isolirten Gemenge vorgelegen habe, ist nicht anzunehmen, weil diesem die meisten alkaloidischen Reactionen fehlen. Wäre Eibolin in der That wirksam, so könnten wir in ihm nun schon einen dritten wesentlichen Bestandtheil des Mutterkornes haben. Ein anderer alkaloidischer Körper, das Ergotinin, wurde nun 1875 von Tanret [2]) aus dem Mutterkorn isolirt. Dasselbe soll nicht identisch mit dem Eibolin und Ergotin sein und sich von denselben nach den Angaben Tanret's durch Krystallinität, durch eine violette Färbung, welche es der Schwefelsäure ertheilt und durch grosse Unbeständigkeit unterscheiden. Ueber die Wirkungen des Ergotinins liegen bis jetzt keine Mittheilungen vor.

Buchheim bestreitet, dass sein wirksames Präparat sauer reagire. Die saure Reaction des Mutterkornes rührt von vorhandener Milchsäure (und doch auch wohl sauren Phosphaten) her. [3])

---

1) Arch. f. Pharm. Bd. 200. S. 256.

2) Repertoire de Pharm. 31. Ann. N. Ser. T. 3. p. 708.

3) An der Existenz saurer Phosphate ist nach der Aschenanalyse, welche 1855 von Thielau publicirt hat, nicht zu zweifeln. Selbst in der Asche müssen theils saure Kalium- und Natrium-Phosphate der Formel PH_2MO_4, theils solche der Formel PHM_2O_4 berechnet werden und es hat doch gerade bei der Einäscherung eine neue Gruppirung stattgefunden, da, wie die Abwesenheit von Carbonaten beweist, der Theil der Basen, welche im Mutterkorn an organische Complexe gebunden waren, später an Phosphorsäure traten (vgl. Vierteljahrschr. f. pr. Chem. Bd. 4. S. 537 und Herrmann, ibid. Bd. 18. S. 496). Einen directen Beweis dafür, dass im Mutterkorn saure Phosphate vorkommen, hat auch Flückiger 1865 geliefert. Er beschreibt (ibid. Bd. 14. S. 373) sauer reagirende Krystalle, welche er aus Mutterkornextract isolirt hat und welche vorzugsweise phosporsaures Natron und Ammonium, auch etwas Sulphat enthielten. Auch Wiggers führt in seiner Mutterkornanalyse saures Kaliumphosphat auf, während Wenzell, der gleichfalls zu der Annahme eines sauren Phosphates im Mutterkornauszuge kommt, nur insofern abweicht, als er (mit Unrecht) ein saures

Die Milchsäure ist nach der Ansicht Buchheim's durch fermentoide Einwirkung der oben beschriebenen leimartigen (wirksamen) Substanz auf Mycose entstanden. Dass v. Gorup-Besanez[1]) vergeblich im Mutterkorne nach einen fermentartigen Körper gesucht hat, konnte Buchheim, als er seinen Aufsatz veröffentlichte, noch nicht wissen. In obiger Behauptung tritt Buchheim namentlich Wernich entgegen, welcher in verschiedenen Aufsätzen zwar nicht über die Darstellung eines chemisch reinen Präparates, aber über Anfertigung eines zur Subcutaninjection geeigneten sehr wirksamen Extractes sich ausgesprochen[2]) und dabei die Ansicht entwickelt hat, dass die wirksame Substanz eine Säure sei. Zu letzterer Ansicht ist auch Zweifel[3]), welcher im Laboratorium Schmiedeberg's und unter Zugrundelegung der Erfahrungen Haudelin's[4]) arbeitete, gekommen. Haudelin hatte gerade in der Erwartung, dass die wirksame Substanz des Mutterkornes ein Alkaloid sei, viele vergebliche Versuche zu einer Isolirung unternommen.

So liegen die Sachen etwa diesen Augenblick und es fragt sich nun, ob sich ein Faden finden lässt, welcher uns durch diese zahlreichen Widersprüche einen Weg und aus dieser Menge theils nur angedeuteter, theils bisher mangelhaft beschriebener Producte des Mutterkornes zum wirklich wesentlichen Bestandtheile des Mutterkornes finden lässt.

Als der Eine von uns im September 1874 anfing sich mit diesem Gegenstande zu beschäftigen, war gerade die oben citirte Brochüre von Wernich erschienen. Prof. von Holst wünschte Versuche

---

Magnesiumphosphat vermuthet. Magnesia kommt nach v. Thielau nur zu 2 pCt., nach Herrmann zu 4,87 pCt. in der Asche vor und die Aschenmenge macht nach ersterem Autor 3,33 pCt. von der Trockensubstanz des Mutterkornes, nach Engelmann 3,6 pCt. desselben aus (Journ. f. pr. Chem. Bd. 38. S. 116. 1846).

Bei Versuchen, welche Dragendorff von einigen seiner Practicanten ausführen liess, wurde gefunden in Mutterkorn aus:

	Asche:	in der Asche Phosphorsäure:
Kleinrussland	3,2 pCt.	12,5 pCt.
Dorpat	3,1 „	12,58 „
Fellin	3,5 „	19,85 „
der Gegend von Hamburg	3,39 „	18,44 „
Mutterkorn der Gerste	4 „	23 „
Mutterkorn des Weizens	5 „	14 „

1) Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 8. S. 1514 (1875).

2) Siehe namentlich „Einige Versuchsreihen über d. Mutterkorn“. Berlin. 1874.

3) Dieses Archiv. Bd. 4. S. 387 (1875).

4) Ein Beitr. zur Kenntn. d. Mutterkornes. Diss. Dorpat 1871.

mit dem Wernich'schen Präparate anzustellen und es wurden ihm zu diesem Zweck von Dragendorff die nöthigen Proben angefertigt. Die Ueberzeugung, dass sich Wernich's Präparat weiter verbessern lasse, dass man aus demselben mehrere fremde Stoffe, welche bei empfindlichen Personen nach Subcutananwendung locale Reize veranlassen und namentlich die Kaliumsalze, fortschaffen müsse, gab den weiteren Anlass zu einer Beschäftigung mit dem Gegenstande. Wenn es sich anfangs nur um Herstellung eines sicher und stark wirkenden Mutterkornpräparates für therapeutische Zwecke und namentlich Subcutananwendung handelte, so gewann allmählich das Interesse an den chemischen Eigenschaften der wirksamen Substanz mehr die Oberhand, namentlich als dann nach und nach die Arbeiten Buchheim's, Tanret's und Zweifel's erschienen und man sich sagen musste, dass wir bereits mehr über die Complexion des Mutterkornes erfahren hatten, als diese Autoren. So haben wir denn vom Herbst 1874 an dem Gegenstande fast ununterbrochen unsere Zeit gewidmet. Hunderte von Versuchen nach den verschiedensten Richtungen, viele vergebliche unter ihnen, sind von uns unternommen, um uns darüber zu beruhigen, dass wir, so weit möglich, reine Verbindungen, und dass wir alle wirksamen Bestandtheile der Droguen isolirt haben. Indem wir die wesentlichsten Resultate dieser vielen zeitraubenden und mühsamen Versuche in Folgendem zusammenstellen, glauben wir im Stande zu sein, einige der bisherigen Widersprüche zu beseitigen.

Auch wir werden allerdings mit der Erklärung beginnen müssen, dass wir zu den Bestandtheilen, welche man im Mutterkorne gefunden hat, noch einige neue hinzufügen müssen, wir hoffen aber, dass, indem wir auf der einen Seite den Gegenstand noch etwas complicirter machen, wir doch mit grösserem Nachdruck wie bisher auf die eigentlich wesentlichen Bestandtheile hinweisen können.

Neben dem oben genannten Ergotin Wiggers', der leimartigen Substanz Buchheim's, dem Eibolin und Ergotin Wenzell's, dem Ergotinin und der Ergotsäure, über welche wir z. Th. später noch unsere Ansicht aussprechen wollen, kannte man als mehr oder minder wichtige Bestandtheile des Mutterkornes bisher genauer:

1. Das Fett, welches zu einigen 30 pCt. in der luftrockenen Drogue angetroffen wird, und welches nach Herrmann und Anderen vorzugsweise Olein- und Palmitin-Glyceride enthält. Wenn man von diesem Fette behauptet hat, dass es sich mit Kali nicht verseife, so ist das, wie schon Manassewitz vermuthet und auch Herrmann bewiesen hat, ganz falsch. Wie sich der Eine von uns über-

zeugt hat, gibt es eine sehr gute Natronseife und ebensogut auch eine Kaliseife.

Man kann auf dieses Fett hier noch besonders deshalb aufmerksam machen, weil es uns vielleicht über eine Erscheinung Aufschluss gibt, welche man in praxi häufig zu beobachten Gelegenheit hat. Gepulvertes Mutterkorn verliert beim Aufbewahren an der Luft sehr bald seine Wirksamkeit, während die von uns isolirte wirksame Substanz für sich gar nicht so unbeständig ist, wie man hiernach erwarten sollte. Wir sind der Ansicht, dass es die Oxydation des im Pulver fein vertheilt mit der Luft in Berührung kommenden Fettes ist, welche den ersten Anstoss zu dieser Zersetzung auch der wirksamen Substanz gibt. Dass bei solchen Oxydationen fein vertheilter Fette Sauerstoff ozonisirt wird und dass neben Fett vorhandene Körper auf Kosten des Ozons gleichfalls oxydirt werden, ist bekannt. Würde man das Mutterkornpulver (mit Aether oder Petroleumäther) entfettet trocken aufbewahren, so würde es seine Wirksamkeit nicht einbüssen.[1])

Interessant war uns zu beobachten, dass neben diesen in Aether löslichen Fettbestandtheilen solche vorkommen, welche man zunächst nicht durch Aether extrahiren kann. Bei der später zu beschreibenden Darstellung der Farbstoffe haben wir mehrmals so vollständig wie möglich durch Aether das Mutterkornfett ausgezogen, den Rückstand der Drogue aber mit Weinsäurelösungen erwärmt. Nach Einwirkung der Säure liess sich dann durch siedenden Alkohol und besser durch Aether eine fettartige Substanz in Lösung bringen, welche die Reindarstellung der Farbstoffe sehr erschwerte. Wir sehen uns zu der Ansicht gedrängt, dass diese dickflüssigen und in Petroleumäther fast unlöslichen Fettmassen im Mutter-

---

1) Dieselbe Erklärung haben wir für das schnelle Verderben des Pulvis Filicis maris. Leider nur kann bei diesem die Entfettung nicht wie beim Mutterkorn vorgenommen werden, weil die uns bekannten Lösungsmittel für das Oel auch die Filexsäure aufnehmen. Uebrigens hat schon Hirschberg vermuthet, dass das Fett bei der Zersetzung des wirksamen Mutterkornbestandtheiles eine Rolle spielt. H. meint, dass es die Alkaloide Wenzell's sind, welche, nachdem sie Feuchtigkeit aus der Luft angezogen haben, durch Vermittelung von Fett zersetzt werden. Falls nicht zuvor Feuchtigkeit aufgenommen wurde, wird, wie er meint, die Zersetzung nicht beginnen (Arch. f. Pharm. Bd. 196. S. 88. 1871). Auch Ficinus spricht (ibid. Bd. 203. S. 219 [1873]), die Vermuthung aus, dass ein entfettetes Mutterkornpulver zweckmässiger als das gewöhnliche aufbewahrt werde. Wenn er unentschieden lässt, ob beim Entfetten die Wirksamkeit des Mutterkornes alterirt werde, so ist diese Frage inzwischen durch Wernich u. A. negativ entschieden worden.

korn zunächst in einer vielleicht seifenartigen und auch in Wasser schwerlöslichen Verbindung vorliegen.

2. Cholestearin ist wohl zuerst (1869) von Ludwig als Mutterkornbestandtheil erkannt und seine Menge wurde von Ganser zu 0,036 pCt. vom Gewichte des Mutterkornes bestimmt. Uebrigens ist es sehr wahrscheinlich, dass, wenn es wirklich vorkommt, schon Wiggers bei seiner Untersuchung Krystalle von Cholestearin erhalten, aber nicht als solche erkannt [1]) hat.

In einigen Sorten des Mutterkornes scheint weit weniger als die oben angegebene Menge von Cholestearin vorzukommen. Ja es scheint uns nicht unwahrscheinlich, dass dasselbe in einigen Sorten ganz fehle. Als der Eine von uns kürzlich eine Probe hiesigen Mutterkornes nach der Methode von A. Commaille[2]) auf Cholestearin untersuchte, liess sich dasselbe mit Sicherheit nicht darthun.

3. Mycose.

4. Mannit.[3])

5. Pilzcellulose (Fungin).

6. Milchsäure und Salze derselben. Dass Buchheim der Ansicht ist, diese Milchsäure bilde sich durch Umsetzung aus Mycose, wurde schon oben bemerkt.

7. Methylamin, wenigstens Ludwig behauptet, dass es vorkomme, während andere Chemiker (Manassewitz und Ganser) dessen Vorkommen bestreiten und Tanret es für wahrscheinlich hält, dass dieses Methylamin ein Zersetzungsproduct seines Ergotinins sei. Jedenfalls ist nicht daran zu zweifeln, dass man bei Einwirkung von Basen und Wasser aus dem Mutterkorne Methylamin neben Trimethylamin und Ammoniak erlangen kann.

8. Trimethylamin und Ammoniaksalze. Auch für das Trimethylamin muss noch weiter untersucht werden, ob es in Form eines Salzes im Mutterkorne vorkommt, oder ob es ein Zersetzungsproduct anderer Bestandtheile der Drogue repräsentirt.

9. Leucin. Ob dasselbe schon fertig gebildet im Mutterkorn vorkomme, ist aus den Mittheilungen Buchheim's nicht ersichtlich.

10. Phosphate, namentlich des Kaliums und Calciums.

---

1) Corb. a. a. O. Anmerkung zu S. 170 und Jahresb. f. Pharm. Jg. 1869. S. 25.

2) Journ. de Pharm. et de Chim. T. 22. H. 12. p. 442 (1875).

3) Ueber das Vorkommen der Mycose, des Mannits und Methylamins siehe Ludwig im Arch. f. Pharm. Bd. 164. S. 193 (1863). An diesem Orte findet sich auch eine sehr vollständige Zusammenstellung der älteren chemischen Arbeiten über Mutterkorn.

Nichts Näheres weiss man über die eiweissartigen Substanzen, die übrigens ziemlich reichlich vorhanden sein müssen, da die Analyse nach v. Thielau 3,09 pCt. vom Gewichte der Trockensubstanz an Stickstoff nachweist (a. a. O.) und die von Ganser 3,2 pCt. albuminartige für Substanz ergab.

Vom Stärkemehl weiss man, trotz der gegentheiligen Angaben von Schrader und Legrip[1]), dass es nicht vertreten ist, vom Gummi und Pflanzenschleim behauptet Buchheim, dass sie im Mutterkorn fehlen.

Unter den weniger gut untersuchten Körpern, über deren Anwesenheit wir aus den Arbeiten älterer Autoren etwas erfahren, müssen einige Farbstoffe erwähnt werden, von denen schon Sage[2]), Vauquelin[3]), Winkler, Wiggers, Manassewitz u. A. sprechen. Den einen derselben beschreibt Vauquelin als röthlichgelb, in Alkohol löslich, thranartig schmeckend, den anderen als violett. Winkler will ersteren eisenhaltig und mit dem Blutfarbstoff vergleichbar gefunden haben und Manassewitz stimmt ihm in ersterem bei, er hält die Angabe, „dass der Farbstoff des Mutterkornes eisenhaltig sei, für richtig und unumstösslich."

Auch wir werden von diesen gut charkterisirten Farbstoffen zu reden haben, deren einer schon längst bei der Untersuchung von Mehl auf Mutterkorn verwendet wird, aber hisher trotz der Sicherheit von Manassewitz noch nicht hinlänglich bearbeitet wurde. Wir proponiren für diesen Körper, welcher im Mutterkorn an Basen gebunden vorkommt, und welcher sich als eine anthrachinonartige Verbindung charakterisirt, den Namen Sclererythrin. Ein zweiter brauner amorpher Körper, welcher sich durch Unlöslichkeit in Wasser Alkohol, Aether und Chloroform auszeichnet, übrigens vielleicht ein Zersetzungsproduct des vorigen sein mag, ist gleichfalls von uns isolirt worden. Wir wollen diesen Körper unter der vorläufigen Bezeichnung Sclerojodin einführen. Ein dritter, in schön gelb gefärbten Krystallen, darstellbarer Körper, in ähnlicher Weise wie das Sclererythrin vorkommend, wird von uns unter dem Namen Scleroxanthin beschrieben werden. In nächster genetischer Beziehung zu diesem Körper steht eine andere Substanz, welche wir in Gemeinschaft mit ihr abschieden und welche sich durch blassgelbe haar- und nadelförmige Krystalle von dem in derben scheinbar rhom-

1) Repert. f. Pharm. Bd. 87. S. 72.

2) Analyse des Bleds. Paris 1776.

3) Annal. de Chim. et de Phys. T. 3. p. 337, übersetzt im Repert. f. Pharm. Bd. 3. S. 337 (1817).

bischen Tafeln und Säulen auftretenden Scleroxanthin auffällig unterscheidet. Wir werden zeigen, wie diese Substanz — wir nennen sie Sclerokrystallin — aus dem letzteren hervorgehen und wieder in dasselbe zurückverwandelt werden kann.

Als vorzugsweise wirksame Substanzen haben wir 1. eine Säure isolirt, welche wir, da der Name Ergotsäure bereits vergeben ist, Sclerotinsäure nennen wollen. Sie kommt im Mutterkorn als Kalk-, Natron- und Kalisalz vor und ist in diesen Verbindungsformen sowie frei für Wasser leicht löslich. Ihr qualitativ und wie es scheint auch quantitativ gleichwirkend ist 2. eine schleimige Materie, welche bei Extraction des Mutterkornes mit Wasser in Lösung geht und durch schwachen Weingeist wieder gefällt wird. Einmal getrocknet, löst sie sich in Wasser schwer, quillt aber mit demselben auf. Sie soll unter dem Namen des Scleromucins weiter unten besprochen werden.

Es möge uns gestattet sein, mit der Besprechung der Farbstoffe und des Sclerokrystallins zu beginnen, darauf zu der Vorführung der Sclerotinsäure und des Scleromucins, da sich an diese die meisten praktisch wichtigen Bemerkungen knüpfen müssen, überzugehen und unsern Aufsatz mit einigen Mittheilungen über die Mutterkornalkaloide zu beschliessen. In einer zweiten, später zu veröffentlichenden Abhandlung beabsichtigt der Eine von uns genauere Details über die Wirkungen der verschiedenen Mutterkornbestandtheile mitzutheilen.

I. Sclererythrin.

Behandelt man gepulvertes Mutterkorn mit Aether, so löst sich in diesem Fett und Cholestearin auf, während fast alle anderen Bestandtheile völlig ungelöst zurückbleiben. Ganz anders ist es, wenn man das Mutterkorn zunächst mit wässriger Weinsäurelösung durchfeuchtet, mehrere Stunden digerirt und dann Aether auf das Gemisch wirken lässt. Der Aether nimmt unter dieser Bedingung bald eine rothe Färbung, ähnlich einem spirituösen Cochenilleauszuge, an und neben Fett gehen nicht unbeträchliche Mengen anderer Körper in Lösung. Wird nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur der Aetherauszug abgegossen und destillirt, so hinterbleibt eine dunkel braunroth gefärbte ölige Flüssigkeit, welche beim Stehen in der Kälte innerhalb 24 Stunden verschiedene Substanzen absondert. Man erkennt mittelst des Mikroskopes rothbraune Tropfen — ein Gemenge von Fett mit Sclererythrin, einem harzig gelben Farbstoff, der nicht rein abgeschieden werden konnte, und mit Scleroxanthin —, eine fast farblose wässrige Flüssigkeit — namentlich Weinsäure und

Milchsäure enthaltend —, gelbe Krystallblätter — Scleroxanthin — und farblose lange nadelförmige Krystalle — Sclerokrystallin —. Filtrirt man die Flüssigkeit, so bleiben auf dem Filter die beiden letzterwähnten krystallinischen Massen zurück; sie können durch Auswaschen mit wasserhaltigem Aether einigermassen von anhängendem Fett und Sclererythrin befreit werden, gehen aber doch zum Theil auch dabei in Lösung (namentlich das Scleroxanthin). Die ätherische Lösung des Sclererythrin scheidet nach Zusatz von 3—4 Raumtheilen Petroleumäther bei 24stündigem Stehen unreines Sclererythrin (und etwas Scleroxanthin) ab, während Fett und der ersterwähnte harzig-gelbe Farbstoff neben kleinen Mengen Sclererythrin in Lösung bleiben und diese gelbbraun färben.

Der durch Petroleumäther gefällte Niederschlag löst sich, nachdem er mit Petroleumäther ausgewaschen worden, leicht in kaltem Alkohol von 80—90 pCt. Wäre reichlicher Scleroxanthin und Sclerokrystallin vorhanden, so würden diese ungelöst bleiben; auch eine geringe Menge eines violett braunen Farbstoffes, den schon Vauquelin erwähnt, bleibt ungelöst auf dem Filter zurück (unreines Sclerojodin).

Beim Verdunsten der alkoholischen Lösung des Sclererythrins erhält man, auch wenn dieses sehr langsam geschieht, nur amorphen dunkelrothbraunen Rückstand, welcher in Wasser schwer löslich ist, sich aber in Aether und, wie schon bemerkt, auch in Alkohol leicht löst. Selbst schon ein sehr verdünnter Weingeist löst das Sclererythrin. Wir fanden, dass sich Spiritus von 20 pCt. Tr. damit in der Kälte nur kaum bemerkbar färbt, etwas mehr schon bei Siedetemperatur. Weingeist von 35 pCt. Tr. nahm gleichfalls in der Kälte nur sehr wenig, reichliche Mengen in der Wärme auf, aber schon Weingeist von 45 pCt. Tr. löst bei Zimmertemperatur so reichlich, dass die Lösung tiefgelbroth gefärbt ist, noch mehr nimmt Weingeist von 54 pCt. auf. In verdünnten wässrigen Alkali- oder Ammoniaklösungen, desgl. in den Lösungen der Alkalicarbonate, löst sich das Sclererythrin mit schöner Murexidfarbe auf. Schüttelt man solche Lösungen mit Aether, so bleibt dieser ungefärbt. Macht man das Sclererythrin mittelst einer Säure aus der Alkaliverbindung frei, so geht es sofort und äusserst leicht aus dem Wasser in den Aether über und färbt diesen rothbraun. Diese Reaction ist äusserst scharf; sie setzt uns in den Stand in Mutterkornauszügen selbst kleine Mengen des vorhandenen Farbstoffes nachzuweisen.

Das in der oben angegebenen Weise dargestellte Rohproduct

wurde folgendermassen weiter gereinigt. Es wurde in warmem Weingeist von 45 pCt. unter Zusatz von Essigsäure gelöst und filtrirt, wobei schwarzbraune Krystallmassen (meistens Scleroxanthin und Sclerokrystallin) und ein schwarzes Harz auf dem Filter zurückbleiben. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt, welches anfangs keinen Niederschlag gibt, und es wurde sofort mit Aether geschüttelt. Der mit Sclererythrin beladene Aether wurde später abgehoben. Nach Abdunsten des abgetrennten und mit Wasser gewaschenen Aetherauszuges kann der Farbstoff nochmals in gleicher Weise behandelt werden. Im Wasser bleibt bei dieser Gelegenheit eine schmierig gelbe Substanz zurück, welche zum Theil durch Chloroform ausgeschüttelt werden kann, nicht krystallisirt, aber nicht genauer untersucht wurde (siehe übrigens später). Petroleumäther nimmt aus der wässrig-alkoholischen Lösung das Sclererythrin nicht auf, kann demnach angewendet werden, wo eine Verunreinigung desselben mit Fett vorliegt und letztere beseitigt werden soll. Auch kann, wie gesagt, Petroleumäther benutzt werden um Sclererythrin aus Aetherlösung niederzuschlagen. Wir haben dieses auch bei der Reinigung des Präparates verwerthet. Benzin entzieht zwar einer wässrig-alkoholischen Sclererythrinlösung beim Schütteln dieses letztere, scheidet dasselbe aber sehr bald wieder als eine harzige Masse ab. Es scheint keinen Vorzug vor dem Aether für die Reinigung des Farbstoffes zu haben.

Bei einer neuen Darstellung des Sclererythrins haben wir dem gepulverten Mutterkorn zunächst durch Aether das Fett und Cholestearin soweit möglich entzogen, sodann nach Digestion mit weinsäurehaltigem Wasser Sclererythrin durch mehrmalige Extraction mit Weingeist in Lösung gebracht. Der alkoholische Auszug wurde bei Luftverdünnung destillirt, der Rückstand mit etwas Wasser gemengt und mit Aether ausgeschüttelt.[1] Die Aetherauszüge[2] wurden, nachdem sie auf ein kleines Volum gebracht waren, mit 5—6 Raumtheilen Petroleumäther gemengt und es wurde schliesslich nach mehrtägigem Stehen auf Eis der ausgeschiedene Farbstoff abgetrennt.

Die weitere Reinigung des letzteren versuchten wir durch Wiederlösen in Aether, Ausschütteln dieser Lösung mit Wasser, welchem wenig Ammoniumcarbonat zugesetzt war, auszuführen. Im Aether blieben noch Fett und der schon mehrfach erwähnte harzig-gelbe

1) Im Wasser findet sich ein kleiner Theil der wirksamen Sclerotinsäure (siehe später).

2) Beim Filtriren der Aetherausschüttelung wurde als Nebenproduct Sclerojodin erhalten.

Körper zurück. Nachdem die Lösung des Sclererythrins in Ammoniumcarbonatsolution möglichst schnell abgetrennt war, wurde sie ohne Zeitverlust durch Essigsäure angesäuert und durch neues Schütteln mit Aether des Sclererythrins beraubt. Letzteres stellte, nachdem die grössere Menge des Aethers abdestillirt und der Rest der Lösung im Exsiccator bei gewöhnlicher Temperatur ausgetrocknet war, eine dunkelrothbraune harzige Masse dar. Es wurde nun nochmals in Weingeist von 70 pCt. gelöst, durch Wasser aus dieser Lösung gefällt und nach dem Trocknen mit Petroleumäther ausgewaschen.

Der Mutterkornrückstand, welcher nach Behandlung mit Alkohol hinterblieben war, gab an Aether Scleroxanthin und das schon oben erwähnte, in Petroleumäther unlösliche Fettgemenge ab.

Bei anderen Darstellungen der Farbstoffe wurden die Rückstände des Mutterkornes, welche nach Extraction der wirksamen Substanz hinterbleiben, in obiger Weise — Durchtränken mit Weinsäurelösung u. s. w. verarbeitet. In allen Fällen war die Ausbeute an Sclererythrin eine geringe. Aus mehreren Kilo Mutterkorn konnte kaum 0,3 Grm. des reinen Präparates gewonnen werden, namentlich weil die Reinigungen nicht ohne Verlust ausführbar waren.

Schon oben ist gesagt worden, dass das Sclererythrin aus Alkohol nicht wohl krystallisirt erhalten werden kann, ebensowenig konnten Krystalle beim Verdunsten einer Aetherlösung oder beim Fällen derselben mit Petroleumäther erhalten werden. Versuche es aus siedend bereiteter Benzin-, aus Chloroform-, Aceton-, Essigäther-, Schwefelkohlenstofflösungen zu krystallisiren, waren ohne Erfolg. Geringe Mengen von Krystallen erhielten wir mitunter beim Stehenlassen einer mit etwas Essigsäure versetzten Lösung in Weingeist von 45—50 pCt., doch war ihre Menge zu gering, als dass wir hätten entscheiden können, ob hier unverändertes Sclererythrin oder ein Zersetzungsproduct vorliege.

Schon früher ist über das Verhalten des Sclererythrins gegen Alkalien u. s. w. gesprochen worden, mit denen es in Wasser lösliche, schön murexidfarbene Verbindungen liefert. Versetzt man verdünnte alkoholische Lösungen des Farbstoffes mit Kalk- oder Barytwasser, so liefert ersteres schnell, letzteres etwas langsamer schön blauviolett gefärbte Niederschläge, von welchen namentlich ersterer in Alkohol ganz unlöslich ist. Dies gestattet uns ein Urtheil über die Art des Vorkommens in dem Mutterkorn. Wir haben das Sclererythrin in den äusseren Corticalzellen des Pilzes zu suchen und haben allen Grund es dort in Form einer in Alkohol unlöslichen violett gefärbten

Verbindung mit alkalischer Erde (wahrscheinlich Kalk) zu erwarten. Setzen wir zu mit reinem Alkohol oder Aether erschöpften Mutterkorn säurehaltigen Alkohol oder Aether, so wird die Sclererythrinverbindung zerlegt und dieses geht mit rother Farbe in Lösung. Letzteres verwerthen wir, wenn wir nach Jacobi[1]) oder Boettcher[2]) Mehl auf Mutterkorn prüfen. Nur wenn im Mutterkorn durch Aufbewahren in feuchter Luft und ähnliche Gründe eine Zersetzung (Säurung) eingetreten, gehen grössere Mengen des Sclererythrins direct in Alkohol- oder Aetherlösung. Kleine Quantitäten desselben kann man (vielleicht als Salz) selbst in heiss bereiteten wässrigen Auszügen darthun, wenn man diese ansäuert und mit Aether ausschüttelt.

In den alkoholischen Lösungen des Sclererythrins bewirkten ferner neutrales Bleiacetat violett blauen Niederschlag, bas. Bleiacetat etwas weniger rein violetten Niederschlag.

Kupferacetat und -sulphat rein violetten Niederschlag,

Silbernitrat } geringe oder gar keine Trübung und mehr
Quecksilberchlorid } gelbrothe Färbung,

Quecksilberoxydulnitrat violett-braunen Niederschlag,

Aluminiumsulphat schön himbeerrothe Färbung,

Zinnchlorür prachtvoll johannisbeerrothe Färbung,

Eisenchlorid in verdünnten Lösungen tiefgrüne, in concentrirteren mehr grünbraune Färbung,

Eisenoxydulsulphat keine besondere Veränderung. Gegen

Eisenoxyduloxydlösungen verhalten sie sich wie gegen Eisenchlorid,

Chlorkalk färbt die alkoholischen Sclererythrinlösungen sofort citronengelb, ebenso Chlorwasser und Bromwasser,

Jodjodkalium färbt dunkelbraun,

Kaliumquecksilberjodid gibt keinen oder geringen gelblichen Niederschlag,

Concentr. Schwefelsäure löst das Sclererythrin mit dunkelvioletter Farbe,

Salzsäure von 1,12 bewirkt keine auffälligen Reactionen.

Sclererythrin ist an Luft, welche Ammoniak enthält, leicht zersetzbar. Es entstehen schwarzbraune harzige Zersetzungsproducte, welche in verdünntem Weingeist schwer löslich sind. Auch in der wässrigen Lösung wird es bei Gegenwart von fixem oder flüchtigem Alkali leicht an der Luft zersetzt.

Beim Erhitzen schmilzt Sclererythrin anfangs zu rothbrauner

1) Pharm. Zeitschr. f. Russland. Jg. 3. S. 25 (1864).

2) Jahresb. d. phys. Vereins in Frankfurt a. M. Jg. 1870—71.

harziger Substanz, später sublimirt es z. Th. in Form eines schweren violettrothen Dampfes. Das Sublimat wirkt gegen Ammoniak wie das unveränderte Sclererythrin.

Wenn Vauquelin dem rothen Farbstoffe einen thranartigen Geschmack zuspricht, so kommt dieser dem reinen Sclererythrin nicht zu. Derselbe wird nur dort bemerkt, wo Sclererythrin mit dem schon vorher erwähnten gelben unkrystallinischen Farbstoff und mit Fett gemengt ist.

Wir haben letzteren, der übrigens bei Fröschen keine giftigen Wirkungen ausübt, in der Art gewonnen, dass wir nach Fällung der Aetherlösungen unseres Sclererythrins mit Petroleumäther, das Filtrat abdampften, den Rückstand mit Natron verseiften, die Seife aussalzten, nach Abtrennen derselben die filtrirte Wasserlösung mit Salzsäure ansäuerten und mit Aether ausschüttelten.

Die gelbbraune Masse, welche nach Verdunsten der Aetherausschüttelung hinterbleibt, wurde wohl schon von Herrmann wahrgenommen, aber nicht untersucht. Sie ist in verdünnter Natronlauge wieder mit gelber Farbe löslich und kann in eine in Alkohol lösliche braune Harzsubstanz und einen in Chloroform löslichen tiefgelbbraun gefärbten Antheil zerlegt werden. Auch wir haben, wie gesagt, keinen der beiden Bestandtheile weiter untersucht, weil sie uns keinerlei Garantien für genügende Reinheit boten und auch kein besonderes Interesse erweckten.

Das Sclererythrin bewirkt bei Fröschen nach der Subcutananwendung einer mit wenig sehr verdünnter Natronlauge angefertigten Lösung in Dosen von 0,04 Grm., wenn man von den ersten wohl nur durch das Natron veranlassten Reizzuständen absieht, in 1—2 Tagen kaum Störungen, erst allmählich stellt sich beim Versuchsthiere eine gewisse Trägheit, verbunden mit geringem Oedem, ein, welches aber nicht so stark wie das durch Sclerotinsäure veranlasste ist. Mitunter nahm (Winterfrösche) die Lähmung zu und die Thiere starben nach circa 8 Tagen, während andere sich erholten, nachdem sie 5—6 Tage lang mit den Defäcationen rothen Farbstoff excernirt hatten. Auch bei den Zersetzungsproducten des Sclererythrins und beim Sclerojodin wurde Aehnliches beobachtet. Wenn wir im Hinblick hierauf diese Mutterkornbestandtheile nicht für wirkungslos erklären können, so müssen wir doch eine genauere Untersuchung der Vergiftungserscheinungen aufschieben, bis uns reichlichere Mengen an Material auch Experimente an grösseren Thieren gestatten.

Bei therapeutischer Anwendung von Mutterkornpulver muss jeden-

falls die (aber im Vergleich zur Sclerotinsäure und zum Scleromucin schwache) Wirkung der erwähnten Farbstoffe ebensogut mit in Rechnung gebracht werden, wie die der Kaliumsalze bei Mutterkornextracten. In den wässrigen Auszügen sind reichlichere Mengen der Farbstoffe nicht und in den spirituösen nur dann vorhanden, wenn letztere unter Säurezusatz hergestellt wurden.

Das Sclererythrin ist aschen- aber nicht stickstofffrei. Es muss indessen der Zukunft überlassen bleiben darüber Aufschluss zu erlangen, ob nicht dieser Stickstoffgehalt ein nebensächlicher, dem reinen Farbstoffe nicht zukommender ist. Die Neigung des Sclererythrins aus der Luft, welche nur Spuren von Ammoniak enthält, dieses zu absorbiren ist sehr gross, so dass es kaum möglich ist das Präparat vor einer Verunreinigung mit Ammoniak zu bewahren.

Leider haben wir trotz vielfacher Bemühungen es nicht dahin gebracht, ein ganz reines Sclererythrin in der für mehrere Analysen erforderlichen Menge darzustellen. Wenn schon die Ausbeute an Rohproduct eine geringe ist, so verringert sich dieses bei den weiteren Reinigungsversuchen dem Arbeitenden unter den Händen. Wir hoffen, wenn einmal die Darstellung unserer Sclerotinsäure in grösserem Maassstabe durch chemische Fabriken betrieben wird, durch diese reichlichere Abfälle und dann auch mehr Sclererythrin erhalten zu können, wie es uns diesen Augenblick möglich war.

Müssen wir aber auch hier eine uns empfindliche Lücke in unserer Mittheilung lassen, so dürfen wir doch mit Bestimmtheit behaupten, dass das von uns dargestellte Sclererythrin nicht eisenhaltig ist und dass es in keiner Weise mit dem Blutfarbstoff verglichen werden darf.

Desgleichen reichen unsere Erfahrungen hin zu behaupten, dass die einzelnen im Handel vertretenen Mutterkornsorten ungleich grosse Mengen dieses Farbstoffes enthalten. Ob, wie es früher von einem Autor behauptet wurde, das aus nicht ganz reifen Kornähren entnommene Mutterkorn reicher an Sclererythrin sei, wie das aus reifen Aehren ausgefallene, diese Frage konnten wir nicht entscheiden.

A priori können wir die Wahrscheinlichkeit dieser Angabe im Hinblick auf die Leichtzersetzlichkeit des Farbstoffes durchaus nicht bezweifeln.

Bei Nachweisung des Mutterkornes im Mehle nach Jakoby sollte man die saure Alkohollösung des Sclererythrins mit Wasser mengen und mit Aether ausschütteln. Man erhält nach Verdunsten

des Aethers Sclererythrin, mit welchem man die Reactionen gegen Kalilauge, Schwefelsäure, Kalkwasser, Zinnchlorür, Albuminiumsulphat u. s. w. machen kann.

II. Sclerojodin.

Bei Beschreibung der zur Darstellung des Sclererythrins benutzten Methoden wurde gelegentlich einer braunen Substanz gedacht, welche in Wasser, Alkohol und Aether schwer löslich ist und sich ausscheidet, wenn die alkoholischen Mutterkornauszüge, nachdem der grössere Theil des Alkohols abdestillirt war, mit Aether ausgeschüttelt wurden, ebenso wenn Lösungen des unreinen Sclererythrins in verdünnter Ammoniumcarbonatsolution nach Zusatz von Salz- oder Essigsäure mit Aether geschüttelt wurden. Während das Sclererythrin in den Aether überging und diesen rothgelb färbte, schied sich der vorliegende Körper als braune amorphe Masse aus, welche namentlich an der Grenze von Wasser und Aetherlösung wahrgenommen wurde.

Wir haben von dieser Substanz bei den verschiedenen Darstellungen unserer Farbstoffe so viel als möglich gesammelt und schliesslich ca. 2 Grm. derselben zur Verfügung gehabt. Nachdem wir dieses Rohmaterial mit Wasser, Alkohol und Aether hinreichend ausgewaschen hatten, wurde dasselbe in möglichst wenig stark verdünnter Kalilauge durch Verreiben im Mörser schnell gelöst, die schön violettrothe Lösung wurde dann ohne Zeitverlust filtrirt und das Filtrat sogleich wieder durch Salzsäure übersättigt. Das nun ausfallende Product haben wir genügend lange mit Wasser ausgewaschen, über Schwefelsäure getrocknet und der Analyse unterworfen.[1])

Die Substanz, welche beim späteren Trocknen auf 110° zwischen 11,25 — 12,29 pCt. Feuchtigkeit verlor, wurde im Sauerstoffstrome verbrannt und es wurde erhalten aus 0,3235 Grm. entwässerter Substanz:

0,7697 Grm. CO_2 = 0,2099 Grm. C = 64,88 pCt. C.

0,1673 Grm. H_2O = 0,0186 Grm. H = 5,75 pCt. H.

aus 0,3438 Grm. bei 110° entwässerter Substanz 0,3076 Grm. Platinsalmiak = 0,0133 N = 3,87 pCt. N.

Das Sclerojodin unterscheidet sich vom Sclererythrin durch die viel intensivere und rein violettrothe Färbung seiner Lösungen in

1) Diese Analyse und diejenigen des Scleroxanthins und Sclerokrystallins wurden vom Laboranten am pharmac. Institut, Mag. E. Johanson, gemacht.

Kalilauge und conc. Schwefelsäure, ferner durch die schon mehrfach erwähnte Differenz gegen die gewöhnlichen Lösungsmittel. Es ist im Uebrigen ebenso leicht in Ammoniak-, Ammoniumcarbonat-, Kali-, Natron- und Alkalicarbonatlösungen auflöslich wie das Sclererythrin und es konnte, wie dieses nur amorph erhalten werden. Aus den verdünnten Kalilösungen wird Sclerojodin durch Kalkwasser und, weniger sicher, durch Chlorcalcium dunkelblau-violett gefällt, Barytwasser gibt allmählich einen weniger schön gefärbten Niederschlag, Chlorbaryum überhaupt keinen.

Magnesiumsulphat fällt nicht,
Thonerdesulphat schön blauviolett,
Eisenchlorid färbt braun,
Kupferoxydsulphat fällt dunkelschwarzbraunen,
Neutrales Bleiacetat blauvioletten,
Basisches Bleiacetat schwarzbraunen,
Zinnchlorür braunen,
Quecksilberchlorid hellrothbraunen,
Quecksilberoxydulnitrat braunen,
Silbernitrat nussfarben braunen Niederschlag.
Goldchlorid färbt die Lösung dunkelbraun ohne zugleich einen Niederschlag zu geben.

Sclerojodin liefert in der Hitze ein Sublimat, ähnlich demjenigen des Sclererythrin. Es ist wie dieses eisenfrei.

Wir möchten, wie bereits gesagt, fast glauben, dass es ein — unter Einfluss von Luft und Ammoniak oder sonstig alkalisch reagirenden Substanzen entstandenes Zersetzungsproduct des Sclererythrins ist, oder dass uns in letzterem eine Verbindung von Sclerojodin mit einer zweiten Substanz vorliegt. Leider gestattet die geringe Ausbeute, welche wir bei unseren Versuchen, die Farbstoffe zu isoliren, hatten, vorläufig nicht diese Frage weiter zu verfolgen.

Mag nun aber auch ein genetischer Zusammenhang zwischen dem Sclererythrin und Sclerojodin existiren, so dürfen wir doch behaupten, dass nicht alles uns vorliegende Sclerojodin unter unseren Händen als Zersetzungsproduct des letzteren Farbstoffes entstanden ist. Sclerojodin ist jedenfalls bereits im Mutterkorne vorgebildet und es nimmt in unlöslicher Verbindung, wahrscheinlich mit Kalk Theil an der dunklen Färbung der Corticalsubstanz.

Aus den Rückständen des Mutterkornes, denen wir die wirksame Säure und die übrigen Farbstoffe entzogen hatten, konnten wir durch kurze Einwirkung sehr verdünnter Kalilauge Sclerojodin in Lösung bringen und aus dieser Lösung dasselbe wieder durch Salz-

oder Essigsäure fällen. Wir versuchten dieses Product durch Wiederlösen in Kalilauge und neue Fällung mit Säure zu reinigen, konnten es aber nicht völlig frei von einer schleimigen Substanz erhalten, welche mit ihm zusammen gelöst und wieder gefällt wurde. Durch Alkohol konnte diese schleimige Beimengung nicht aus der Kalilösung niedergeschlagen werden und Aetheralkohol fällt aus letzterer Lösung auch das Sclerojodin. Aus diesem Grunde haben wir die früher erwähnten Analysen u. s. w. nur mit dem Sclerojodin ausführen lassen, welches bei der Gewinnung von Sclererythrin als Nebenproduct gewonnen wurde.

Da wir Sclerojodin trotz seiner Schwerlöslichkeit in Alkohol u. s. w. aus Auszügen des Mutterkornes, welche mit säurehaltigem Alkohol oder Aether bereitet waren, gewonnen haben, so haben wir bereits oben die Möglichkeit zugestanden, dass es sich hier durch Zersetzung von Sclererythrin erst gebildet habe, wir müssen aber auf der anderen Seite auch anerkennen, dass ein Theil der im Mutterkorne schon fertig vorhandenen Verbindung durch Vermittelung von anderen Bestandtheilen der Drogue in die Lösung geführt sein konnte.

Ueber die Wirkung des Sclerojodins auf Frösche haben wir bereits in I gesprochen. Im reifen Mutterkorne kann es kaum zu 0,5 pro mille vorhanden sein.

III. Scleroxanthin.

Wie bereits unter I angegeben worden, liefert der ätherische Auszug des mit Weinsäurelösung durchtränkten Mutterkornpulvers nach dem Eindampfen und Kaltstellen eine Krystallmasse, welche nach dem Abwaschen des Sclererythrins mit Aether im Wesentlichen Scleroxanthin und Sclerokrystallin enthält. Auch die Mutterkornrückstände liefern noch bei einer zweiten, dritten und vierten Extraction mit Aether ähnliche Producte und zwar so, dass man in der Regel in den Massen der zweiten Extraction (welche bereits wenig Sclererythrin enthalten) noch reichlich Scleroxanthin vorfindet, aber bereits aus dem dritten Auszuge wenigstens weniger Krystalle desselben erhält. Der Krystallbrei aus diesem und den folgenden Auszügen enthält, wenn man den abdestillirten Aether immer wieder auf den Mutterkornrückstand bringt, fast nur Sclerokrystallin.

Hat man die zweite der von uns beschriebenen Darstellungsmethoden benutzt, d. h. zunächst das Sclererythrin durch Alkohol aus dem mit Weinsäure aufgeschlossenen Mutterkorn extrahirt, so gewinnt man den grösseren Theil des Scleroxanthins durch Extraction des

Rückstandes mit Aether (siehe oben) in Gemeinschaft mit fettähnlichen Massen und mit Sclerokrystallin.

Eine Trennung vom Sclerokrystallin gelingt auf Grundlage der leichteren Löslichkeit des Scleroxanthins in kaltem Aether.

Benutzt man dieses Verfahren, so geht das Scleroxanthin bei längerem Auswaschen allmählich vollständig in Lösung und es hinterbleibt das fast farblose, in dünnen Nadeln krystallisirende Sclerokrystallin auf dem Filter. Die Aetherlösung liefert beim Verdunsten an der Luft schön goldgelbe glänzende, platten- und schuppenförmige Krystalle des Scleroxanthins, denen man etwa noch anhängendes Sclererythrin leicht nehmen kann (siehe unten). Will man Scleroxanthin umkrystallisiren, so eignet sich dazu am besten Aether, in dem man es bei der Siedetemperatur löst und aus welchem man es durch Erkalten und theilweises Abdunsten an der Luft sich ausscheiden lässt. Wenn man von Zeit zu Zeit die sich ausscheidenden Krystalle auf einem Filter sammelt und dabei berücksichtigt, dass nicht aller Aether verdunstet, so gelingt es, das Fett im Aether gelöst zu lassen, während man den grösseren Theil des Scleroxanthins so rein erhält, dass er nur noch mit kaltem Aether abgewaschen oder höchstens noch einmal in ähnlicher Weise umkrystallisirt zu werden braucht, um zur Analyse geeignet zu sein. Die Trennung vom Sclererythrin gelingt am besten durch Auswaschen desselben mit Weingeist von 80 pCt. Ein solcher löst sehr wenig Scleroxanthin und Sclerokrystallin. Das Scleroxanthin scheint in kaltem abs. Alkohol nicht viel schwerer löslich zu sein wie in siedendem; überhaupt ist es für Alkohol schwer löslich. Gleiches gilt vom Sclerokrystallin. Ueber das Verhalten gegen Chloroform wird beim Sclerokrystallin gesprochen werden.

Hat man von grösseren Mengen der fettartigen Substanz das Scleroxanthin zu befreien, so empfindet man es höchst unangenehm, dass bei der Schwerlöslichkeit des ersteren in Petroleumäther mittelst dieser Flüssigkeit eine Trennung nicht erreicht werden kann. Man muss durch mehrtägiges Kaltstellen für möglichste Ausscheidung der Krystalle sorgen, dann im Trockenofen bei 40—50° das Oel abfiltriren, die Krystalle bei derselben Temperatur zwischen Fliesspapier abpressen und endlich das schon beschriebene mehrmalige Umkrystallisiren aus Aether vornehmen.

Auch die Ausbeute an Scleroxanthin und Sclerokrystallin ist keine bedeutende. Man erhält aus 1 Kilo Mutterkorn in summa nur etwa höchstens 1 Grm. Scleroxanthin und Sclerokrystallin.

Versetzt man die heissgesättigte alkoholische Lösung des Scle-

roxanthins mit wenig Eisenchlorid, so beobachtet man einen Augenblick lang eine violettrothe Färbung, welche später einer dauernd braunrothen Färbung weicht. Im Uebrigen wurden in dieser Lösung durch die beim Sclererythrin genannten Metallsalze keine charakteristischen Niederschläge oder Farbenreactionen, letztere auch nicht mit conc. Schwefel- oder Salzsäure erlangt.

Durch starke Salpetersäure wird Scleroxanthin in eine gelbbraune Masse verwandelt, welche sich in Wasser nur theilweise löst. Die Wasserlösung wird mit Kali gelb und dunkelt später nach, etwa wie Pikrinsäure auf Zusatz von Kali und Cyankalium. Pikrinsäure ist nur in geringer Menge unter den Zersetzungsproducten.

Ammoniak löst Scleroxanthin zu anfangs klarer gelber Lösung, welche abblasst, dann wieder lebhafter gelb wird und sich trübt. Mit Salzsäure gibt sie weissen amorphen Niederschlag.

Beim Erhitzen schmilzt Scleroxanthin zu brauner Masse, sublimirt aber nur zum kleinsten Theile (scheinbar) unzersetzt. Mit Kalk erhitzt scheint es u. A. Benzin zu liefern.

Ueber Schwefelsäure getrocknetes Material gab bei 110° 13,92 pCt. bis 14,60 pCt. Wasser ab. Bei einer anderen Probe, welche bei etwas erhöhter Temperatur getrocknet war, fanden sich noch 6,96 pCt. Feuchtigkeit.

Die Substanz ist stickstoff- und aschenfrei:
aus 0,4093 Grm. bei 110° getrockneter Substanz wurden erhalten:
0,9198 Grm. CO_2 — 0,2509 Grm. C = 61,29 pCt.
0,1759 Grm. H_2O = 0,0195 Grm. H = 4,76 pCt.
bei zwei anderen Analysen, zu denen das Material weniger sorgfältig gereinigt worden, wurde der Kohlenstoffgehalt etwas niedriger (58 pCt.), der Wasserstoffgehalt aber zu 4,8 pCt. ermittelt. Die Verwerthung dieser Resultate kann erst am Schlusse unserer Mittheilungen über Sclerokrystallin erfolgen.

IV. Sclerokrystallin.

Ueber die Darstellung dieses Körpers braucht nach dem was in I und III bereits gelegentlich über dieselbe mitgetheilt wurde, hier nur noch in aller Kürze berichtet zu werden.

Es scheidet sich nach Destillation der (alkoholhaltigen) Aetherauszüge aus angesäuertem Mutterkorn beim Erkalten derselben aus und findet sich auch noch in den späteren Auszügen, welche arm an Sclererythrin und Scleroxanthin sind. Von ersterem kann es leicht durch kalten Weingeist, von letzterem durch kalten Aether

isolirt werden. Aus siedendem Chloroform kann man es durch Abkühlen krystallisiren. Man erhält es aus diesem häufig in stark verfilzten nadel- und haarförmigen Massen von ganz blassgelblicher Farbe, deren Löslichkeitsverhältnisse folgende sind:

Wasser nimmt in der Kälte wie in der Wärme so gut wie nichts auf, absoluter Alkohol löst in der Kälte schwer, etwas leichter in der Wärme, wässriger Weingeist nimmt nicht auf, Chloroform löst namentlich in der Wärme leicht auf und durch dieses kann das Scleroxanthin auch aus dem mit Weinsäure behandelten Mutterkorne extrahirt werden. Wasserhaltiger Aether löst in der Kälte schwer, in der Wärme leichter auf und aus der Lösung in heissem Aether gewinnt man beim Erkalten und Abdunsten Krystalle von Scleroxanthin.

Durch das eben erwähnte Verhalten gegen Aether wird eine nähere Beziehung des Scleroxanthins zum Sclerokrystallin bewiesen, die auch anderweitig zweifellos wurde. Als wir einmal zufällig zum Umkrystallisiren des ersteren statt reinem Aether einen solchen angewendet hatten, welcher durch Abdestilliren der Sclererythrinausschüttelungen gewonnen war, so ging zwar anfangs das Scleroxanthin in Lösung, nach Ablauf einiger Stunden hatte sich aber eine reichliche Menge von Sclerokrystallin ausgeschieden. Wir haben später mehrmals mit demselben Erfolge das Experiment wiederholt, auch ein gleiches Resultat erhalten, wenn wir das Scleroxanthin in einem Aether lösten, welcher mit Essigsäure und Weingeist haltendem Wasser geschüttelt und dann von diesem wieder abgehoben war. Sehr leicht gelingt es aus Scleroxanthin Sclerokrystallin zu machen, wenn man ersteres mit Chloroform übergiesst. Fast augenblicklich schwindet die schöne citronengelbe Färbung, das Mikroskop weist eine amorphe Masse nach, welche bei mehr Chloroform sich löst und bei freiwilligem Verdunsten das Sclerokrystallin in den schon geschilderten haarförmigen Krystallen liefert.

Eine Metamorphose von Sclerokrystallin zu Scleroxanthin hatten wir dagegen wieder zu beobachten, wenn wir die mit Fett und Scleroxanthin beladenen Aetherauszüge aus gehörig vorbereitetem Mutterkorn der Destillation unterwarfen. Sobald eine gewisse Concentration erreicht war, schied sich an den Wandungen der Retorte Sclerokrystallin aus, welches später grösstentheils wieder verschwand, sobald aller Aether abgedunstet und das warme Oel nebst etwas wässrig-alkoholischer Flüssigkeit zurückgeblieben war. Man konnte dann aus dem Rückstande von krystallinischen Massen nur Scleroxanthin erhalten. Leicht geht dasselbe endlich aus dem Sclerokry-

stallin hervor, wenn man dieses mit warmem Weingeist von 80 pCt. übergiesst.

Die Reactionen des Sclerokrystallins gegen conc. Schwefelsäure, Eisenchlorid u. s. w. stimmen mit denen des Scleroxanthins überein. Die Analyse ergab beim Verbrennen im Sauerstoffstrome aus 0,3198 Grm. lufttrockener Substanz bei 110° Feuchtigkeit = 1,94 pCt. und aus 0,3137 Grm. entwässerter Substanz

0,7029 Grm. CO_2 = 0,1917 Grm. C = 61,11 pCt. C,

0,1384 Grm. H_2O = 0,0154 Grm. H = 4,91 pCt. H,

bei einer zweiten Wasserbestimmung wurden nur 0,3 pCt. Feuchtigkeit gefunden. Diese Substanz ist demnach als krystallwasserfrei zu betrachten und ihre Analyse stimmt einigermassen zu der Formel $C_{10}H_{10}O_4$, welche 61,8 pCt. C, 5,1 pCt. H und 32,9 pCt. O verlangen würde, welche natürlich aber, bis ein genaues Studium der Zersetzungsproducte möglich, nur als vorläufige gelten kann.

Wie aus einem Vergleich mit der beim Scleroxanthin angestellten Analyse hervorgeht, hat dieses nach dem Trocknen bei 110° dieselbe Zusammensetzung wie das Sclerokrystallin und besteht der ganze Unterschied zwischen ihnen in dem Gehalt an Wasser, welcher beim lufttrocknen Scleroxanthin vorhanden ist. Berechnet man diesen Gehalt von ca. 13—14 pCt. auf obige Formel, so ergibt sich für das lufttrockne Scleroxanthin annähernd die Zusammensetzung = $C_{10}H_{10}O_4 + H_2O$, welche 9,4 pCt. oder $2C_{10}H_{10}O_4 + 3H_2O$, welche 14 pCt. Wasser verlangt. Aus der Zusammensetzung des Sclerokrystallins liesse sich auch die Formel $x\,C_7H_7O_3$ oder $x\,C_{14}H_{14}O_6$ berechnen, die Verbindung $x\,C_7H_7O_3 + H_2O$ oder $x\,C_{14}H_{14}O_6 + 2H_2O$ würde dann 13 pCt. liefern müssen.

Wir halten es nicht für unmöglich, dass man bei Mutterkornanalysen mitunter Sclerokrystallin für Cholestearin gehalten hat.

V. Sclerotinsäure.

Es ist bereits erwähnt worden, dass unsere Isolirungs-Versuche der vorzugsweise im Mutterkorne wirkenden Substanz an die Experimente von Wernich anknüpfen. Wir haben zunächst ebenso wie dieser die gepulverte Drogue mit Aether, dann mit abs. Alkohol ausgezogen und darauf durch Digestion mit destillirtem Wasser die wirksame Substanz in Lösung gebracht. Durch Diffusion dieses Auszuges wurde ein Diffusat erhalten, welches, wie bereits Wernich hervorhebt, exquisit wirksam ist, es konnte aber auch constatirt werden, dass nach etwa dreitägiger Diffusion bei mehrmaligem Wechsel der äusseren Flüssigkeit keine Erschöpfung der auf dem

Dialysator befindlichen Massen von wirksamer Substanz erlangt wurde. Länger als 3—4 Tage die Diffusion fortzusetzen, war nicht möglich, weil, wie gleichfalls Wernich schon hervorhob, der Rückstand auf dem Dialysator die grösste Neigung hat, in Fäulniss überzugehen.

Wir erlangten ziemlich gleiche Resultate mit den obigen, wenn wir den wässrigen Mutterkornauszug vor der Diffusion durch Eindampfen im luftverdünnten Raume auf $^1/_8$—$^1/_{10}$ concentrirt hatten. Eine Abschwächung der Wirksamkeit war darnach nicht zu bemerken. Ebenso konnten wir uns davon überzeugen, dass die Diffusate des Extractes bei Luftverdünnung eingedampft werden können, ohne dass sie dabei bedeutend Verminderung ihrer Wirkungsintensität erführen.

Das konnte uns allerdings nicht entgehen, dass das, wie beschrieben, dargestellte, eingedampfte Diffusat sehr reichliche Mengen von saurem Kaliumphosphat enthielt, welche bei der Wirkung desselben mit berücksichtigt werden müssen. Von dem Wunsche ausgehend, ein Mutterkornpräparat zu erlangen, bei welchem diese Kaliumverbindungen ausgeschlossen sein möchten, haben wir dann das Verhalten des zur Syrupdicke eingemengten Diffusates gegen Weingeist geprüft. Wir fanden, dass dieser, wenn in Mengen zugesetzt, welche etwa 40—45procentigen Weingeist lieferten, im Diffusate auch nach längerem Stehen auf Eis nur geringe Fällung hervorbrachten. Wenig Scleromucin, namentlich aber Krystalle von Kaliumphosphat, fielen aus. Ferner sahen wir, dass wirksame Substanz (Sclerotinsäure) gemengt mit einem anderen Theile der Salze auf weiteren Alkoholzusatz ausfiel, sobald die Concentration des Gemisches diejenige eines 75—80procentigen Weingeistes erreicht hatte. Das Filtrat, aus welchem auf weiteren Zusatz von abs. Alkohol kein neues Präcipitat erlangt werden konnte, gab mit Aether nur noch einen geringen Niederschlag, welcher uns nach mehrtägigem Stehen in Form einer syrupösen braunen Masse entgegentrat und fast wirkungslos war. Auch das Filtrat von diesem Niederschlage, in welchem die von Wenzell für Ecbolin und Ergotin angegebenen Alkaloidreactionen noch sehr deutlich eintraten, zeigte nach Abdunsten des Aether-Alkohols die specifischen Mutterkornwirkungen nicht mehr.

Die auf dem Dialysator zurückbleibende dunkle Flüssigkeit lieferte reichlichen Niederschlag, wenn sie mit soviel Alkohol gemengt war, dass dadurch die Stärke eines 45—50procentigen Weingeistes erreicht wurde. Der Niederschlag reagirte auf Frösche nicht

weniger stark und qualitativ ebenso wie der oben erwähnte, aus dem Diffusate durch mehr Alkohol gefällte. Noch feucht konnte er durch Wasser grösstentheils zu schleimiger Flüssigkeit gelöst werden. Einmal präcipitirt und getrocknet wurde er von Wasser nur noch zum Theil aufgenommen, während die aus dem Diffusate durch mehr Alkohol gewonnenen wirksamen Niederschläge auch nach dem Trocknen fast in jedem Verhältnisse von Wasser und auch von 45procentigem Weingeist gelöst wurden.

Schon nach diesen Versuchen war zu erwarten, dass zwei Substanzen im Mutterkorne die wesentlichen Wirkungen veranlassen, dass beide in Aether und abs. Alkohol unlöslich, die eine (Sclerotinsäure) durch Weingeist von 75—80 pCt. fällbar, in schwachem Alkohol und in Wasser löslich ist, dass sie bei der Diffusion wässriger Mutterkornauszüge sich als Krystalloid verhält, während die zweite mehr schleimige wirksame Materie (Scleromucin) durch Diffusion als Colloid abgetrennt, durch Weingeist von 45 pCt. gefällt werden kann. Beide wirksamen Substanzen reagiren auf Frösche qualitativ und auch quantitativ gleich. Diese Folgerungen liessen sich durch unsere weiteren Versuche als richtig beweisen.

Die von uns in der angegebenen Weise erlangten wirksamen Präparate liessen sich durch Trocknen über Schwefelsäure in Lamellenform bringen; das ersterwähnte war gelbbraun, hygroskopisch, das letztere etwas dunkler und weniger hygroskopisch. Beide wirkten schon in kleineren Dosen bei Fröschen in der von Wernich geschilderten Weise. Grössere Gaben von 0,03—0,04 Grm. bewirkten — was wir für wichtiger halten — bei Fröschen nach subcutaner Application innerhalb einiger Stunden eine von eigenthümlicher Anschwellung der Haut begleitete fast vollständige Lähmung, welche an den hinteren Extremitäten anfing aber allmählich den ganzen Körper ergriff. Das Versuchsthier reagirt während derselben selbst auf Reizung der Cornea nicht mehr und könnte überhaupt für todt gehalten werden, wenn man nicht hie und da eine schwache Contraction des Herzens[1]) constatiren könnte. Dieser Zustand dauert mehrere, meistens 5—7, Tage; es folgt dann eine sehr langsam eintretende Besserung, der aber häufig nach einigen Tagen ein zweiter mit dem Tode endender Zustand der Lähmung folgt.

---

1) Wir beschreiben hier die Wirkung der beiden Substanzen nur soweit, als wir sie gewissermassen an Stelle einer scharfen chemischen Reaction verwerthet haben. Aus diesem Grunde gehen wir hier namentlich nicht näher auf die Wirkungen auf das Herz u. s. w. ein.

Wir wollen zuerst von der in verdünntem Alkohol löslichen wirksamen Substanz, der Sclerotinsäure, sprechen.

Bei dieser fanden sich nach der Fällung mit Alkohol noch 13 bis 14 pCt. Aschenbestandtheile — Natrium- und Kaliumphosphat, Kali, Kalk und stets Kieselsäure, etwas Mangan und Eisen. Wir nehmen an, dass sie als Kali-, Natron- und Kalksalz gefällt wurden. Es schien nun weiter wünschenswerth, für eine Beseitigung der Aschenbestandtheile Sorge zu tragen. Nachdem wir uns überzeugt hatten, dass die wirksamen Substanzen aus Wasserlösungen z. Th. durch Bleiessig, z. Th. durch Bleiacetat und Ammoniak gefällt werden, haben wir in einem Versuche uns bemüht eine Reinigung mit Hülfe dieser Fällungsmittel auszuführen, die bekanntlich inzwischen auch von Zweifel in ähnlicher Absicht angewendet worden sind. Wir haben uns dabei überzeugt, dass die durch Bleiessig (Scleromucin u. s. w.) und ammoniakalische Bleimischung (Sclerotinsäure) erhaltenen Niederschläge, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, wiederum wirksame Substanz liefern. Wenn wir diesen Weg der Darstellung nicht weiter ausgenutzt haben, so bewog uns dazu die Furcht, dass in dem Bleiniederschlage eine partielle Zersetzung und eine Abschwächung der Wirksamkeit erfolgen könne.

Zur Beseitigung des Kaliums aus der Sclerotinsäure verfuhren wir so, dass wir die Lösung der wirksamen Substanz in Weingeist von 40 pCt. Tr. mit Weinsäure versetzten, mehrere Tage kalt stellten und darauf das Bitartrat abfiltrirten. Der Ueberschuss von Weinsäure wurde im Filtrate durch Neutralisiren mit der nöthigen Menge von Kalkmilch (Ueberschuss und längeres Erwärmen mit demselben sind zu vermeiden) beseitigt, bei welcher Gelegenheit auch ein Theil des Farbstoffes mit Calcium unlösliche Verbindungen gab. Nach dem Filtriren erhielten wir eine braune Flüssigkeit, aus welcher wir eine gewisse Menge Kalk durch eingeleitete Kohlensäure fortschaffen konnten, in welcher aber eine bedeutende Menge von Kalk auch nach geeigneter Behandlung mit Kohlensäure nachweisbar blieb.

Nach dem Einengen dieser Lösung konnten wir durch absoluten Alkohol wiederum die wirksame Substanz als farblosen oder gelblich gefärbten Niederschlag — nun aber mit einem Kalkgehalt von ca. 20 pCt. fällen. Diese Neigung der wirksamen Substanz liess vermuthen, dass sie die Eigenschaften einer Säure besitze und es liessen sich für diese Ansicht auch weitere Beweise beibringen.

Auch unser sclerotinsaures Calcium ist amorph, in Wasser leicht löslich und ebenso wie die freie Sclerotinsäure schwer diffundirend.

Wenn sich aus den Mutterkornauszügen die Sclerotinsäure durch Diffusion gewinnen lässt, so scheint sie in diesen durch Gegenwart dritter Substanzen beeinflusst zu sein. Die Lösungen des Calciumsalzes lassen sich durch Behandlung mit gereinigter Thierkohle entfärben, es gelingt dies aber nicht ohne bedeutende Verluste, denn die Kohle hält sehr grosse Mengen des Calciumsalzes zurück.

In der Ueberzeugung, dass in dem beschriebenen Calciumsalze ein für therapeutische Zwecke empfehlenswerthes Präparat zur Subcutaninjection gewonnen sei, wurden wir durch Versuche bestärkt, welche Prof. von Holst mit dem von uns gelieferten Material in grosser Anzahl ausgeführt hat und in denen er dasselbe pro dosi zu 0,04—0,05 Grm. bei Menschen anwandte.

Es fragt sich nun weiter, ob sich nicht die Darstellung des Präparates vereinfachen lasse, namentlich ob noch die Vorbereitung des Mutterkornpulvers mit Aether und Alkohol und die Diffusion des wässrigen Auszuges beibehalten bleiben müssten. Wir haben, um diese Frage zu entscheiden, zunächst das Mutterkorn mit warmem Wasser unter Zusatz von etwas Weinsäure erschöpft, den Auszug mit dem gleichen Volum Alkohol gemengt und nach längerem Stehen den ausgeschiedenen Scleromucin abfiltrirt, dann mit Kalkmilch gesättigt, filtrirt, den Kalküberschuss durch Kohlensäure beseitigt, bei Luftverdünnung eingedampft, mit starkem Alkohol versetzt, so lange dieser noch etwas fällte und nach längerem Absetzenlassen den Niederschlag abfiltrirt. Durch Trocknen über Schwefelsäure wurde in der That ein sehr wirksames Präparat mit etwa 20 pCt. Aschenbestandtheilen — vorzugsweise Kalk — erhalten. Auch hier haben wir uns überzeugt, dass das Filtrat von letzterem Alkoholniederschlage ohne Wirkung auf Frösche ist.

Als unsere Untersuchungen bis zu diesem Stadium vorgeschritten waren, hat der Eine von uns über sie in der Sitzung der Dorpater Naturforschergesellschaft vom 18. September 1875 einen Bericht abgestattet.[1])

Bei der Darstellung des sclerotinsauren Calciums nach der zuletzt erwähnten Methode mussten wir die Erfahrung machen, dass die Ausbeute eine geringe war. Als Grund hierfür erkannten wir weiter, dass bei der längeren Einwirkung von Kalkmilch ein Theil der Sclerotinsäure unter Entwicklung von Ammoniak zersetzt, ein anderer Theil dem unlöslichen Kalkniederschlage beigemengt werde. Wir mussten nun unsere Bemühungen darauf richten, bei der Dar-

1) Vgl. Sitzungsberichte d. Dorp. Nat.-Ges. Bd. 4. H. 1. S. 109.

stellung auf Anwendung von Kalk und anderen stärkeren Basen zu verzichten.

In dieser Absicht haben wir von nun an auch die Anwendung von Weinsäure bei Extraction des Mutterkornes vermieden, die, wie aus dem Gesagten hervorgeht, überhaupt nur deshalb gewählt war, um a priori möglichst wenig Kalium in Lösung zu bekommen und um bei späterem Zusatz von Weingeist das etwa noch gelöste Kalium mit dem Schleim fällen zu können. Dass reines Wasser die Sclerotinsäureverbindungen des Mutterkornes in Lösung bringt, war durch besondere Versuche erwiesen. Wir haben von nun an nur noch mit destillirtem Wasser das möglichst fein gepulverte Mutterkorn erschöpft. Aus den im luftverdünnten Raume eingedampften Auszügen wurden darauf durch ein gleiches Volum Weingeist von 95 pCt. Scleromucin und ein Theil der Salze, mit ersterem aber auch der grössere Theil des im Auszuge suspendirten Fettes niedergeschlagen. Die nach 24—48stündigem Stehen auf Eis vom Niederschlage abfiltrirte Flüssigkeit wurde weiter mit soviel starkem Weingeist gemengt, dass alle sclerotinsauren Salze präcipitirt wurden und auch hier dem Niederschlage Gelegenheit gegeben, sich beim längeren Stehen auf Eis möglichst vollständig abzusetzen.

In der Regel wurde er als eine bräunliche Masse erhalten, welche fest an den Wandungen des Fällungsgefässes haftete, und von der man die überstehende Flüssigkeit durch Abgiessen trennen konnte. Nachdem dies geschehen war, wurde der Niederschlag mehrmals mit Weingeist von 80 pCt. durchgeknetet, sodann aber ohne Verzug in der nöthigen Menge 40procentigen Weingeistes wieder gelöst. Bei letzterer Gelegenheit bleibt der Rest des Scleromucins in Gemeinschaft mit einer grösseren Menge fremder Salze ungelöst, die filtrirte Lösung gibt auf einen Zusatz von absolutem Alkohol als Niederschlag eine Verbindung von Sclerotinsäure, in der wir, bei einer Analyse ca. 8,5 pCt. Kalium, ca. 0,36 pCt. Calcium, 4,3 pCt. Natrium, Phosphorsäure und 3,4 pCt. Kieselsäure, in Summa 19,3 pCt. Aschenbestandtheile, fanden.

Der grössere Theil dieser Beimengungen kann dadurch beseitigt und die Sclerotinsäure als freie Säure gewonnen werden, wenn man vor der letzten Fällung mit absolutem Alkohol reichlich Salzsäure (auf 100 C.-Ctm. Lösung ca. 5—6 Grm. Säure von 1,1) zusetzt, mehrere Stunden mit derselben bei Zimmertemperatur stehen lässt und erst dann die Fällung besorgt. Wir haben in diesem Falle den Aschengehalt auf 3 pCt. und durch nochmaliges Lösen und erneuerte Alkohol-Fällung nach Salzsäurezusatz auf weniger als 2—3 pCt.

vermindert. Die mineralischen Bestandtheile, welche auch nun noch beigemengt bleiben, sind namentlich etwas Kieselsäure, Mangan, Eisen- und Kaliumphosphat. Eine vollständige Reinigung von diesen Substanzen halten wir für sehr schwierig und nicht rathsam, weil bei der Einwirkung der Salzsäure, die nicht zu kurze Zeit andauern darf, immer etwas Sclerotinsäure zersetzt, ein anderer Theil der Fällung entzogen wird. Wir haben letzteren Theil noch gewinnen können, nachdem wir das Filtrat von der Sclerotinsäure durch Destillation im Vacuum vom Alkohol befreit, den Destillationsrückstand dialysirt hatten, bis er nur noch schwach sauer war. Wurde wieder im Vacuum eingedampft und endlich mit absolutem Alkohol gefällt, so erhielten wir einen Niederschlag, welcher sehr energisch wirkt, aber etwas mehr durch braunen Farbstoff tingirt war, wie die früheren Fällungen der Sclerotinsäure, die wir auch für therapeutische Zwecke als besonders empfehlenswerth erachten.

Bei einer Substanz wie die uns vorliegende, bei welcher durchaus keine Neigung zur Krystallisation bemerkt wird, welche auch durch keine hervortretenden chemischen Reactionen ausgezeichnet ist, ist es natürlich sehr schwer zu beweisen, dass sie in zur Analyse genügend reinem Zustande vorliegt. Es bleibt da nur übrig, Material von verschiedenen Darstellungen auf seine Zusammensetzung zu prüfen und die Analysenergebnisse untereinander zu vergleichen. Stimmt die Zusammensetzung der nach einer Modification der Darstellungsmethode erlangten Producte mit derjenigen der nach anderen Modificationen hergestellten, so darf man wohl einigermassen sicher sein, dass die Isolirung gelungen ist. Bevor wir an einen solchen Vergleich unserer Präparate gingen, haben wir mit denselben noch in zwei anderen Richtungen experimentirt, um einen Beweis für ihre Reinheit zu erlangen.

Wir haben zunächst die Wirkungsintensität dieser Producte verglichen und gefunden, dass alle in der letztangegebenen Weise von uns dargestellten Proben der Sclerotinsäure bei Rana temporaria in der Dosis von 0,03 Grm. und selbst 0,02 Grm. (Februar 1876) die bereits geschilderten Symptome hervorrufen. Die Wirkung tritt bei allen so constant und gleichmässig ein, dass man diese physiologische Reaction wohl ohne Bedenken an Stelle einer chemischen verwerthen darf.

Dann aber glaubten wir namentlich die Frage ins Auge fassen zu müssen, ob nicht etwa unsere Sclerotinsäure beigemengtes Gummi enthalte, wir haben uns davon überzeugt, dass die nach mehrmaligem Lösen des unreinen Kalium- u. s. w. Salzes der Sclerotinsäure in

Weingeist von 40 pCt. und Fällung durch absoluten Alkohol gewonnene wirksame Substanz, welche kein Scleromucin enthält, in siedendem Weingeist von 80 pCt. langsam gelöst wurde [1]), während Gummi in demselben unlöslich ist. Es wurde nur die, wie oben beschrieben, ohne Mitwirkung von Salzsäure dargestellte wirksame Substanz mit 18—19 pCt. Asche, von welcher 0,02 Grm. die charakteristischen Reactionen beim Frosche hervorriefen, längere Zeit mit Weingeist von 80 pCt. unter Condensation des abdestillirenden Alkohols gekocht, siedend filtrirt und dies so lange fortgesetzt bis reichlich die Hälfte des Präparates gelöst war. Eindampfen der Lösung im Vacuum, neue Fällung des Rückstandes mit absolutem Alkohol unter Zusatz von etwas Aether gab uns ein Präparat, von welchem gleichfalls je 0,02 Grm. bei mehreren Fröschen gleich starke Reactionen, wie das zu seiner Darstellung benutzte, erzeugten. Wäre nun irgend Verunreinigung von Schleim u. s. w. in bedeutenderer Menge vorhanden gewesen, so durfte man erwarten, dass der in kochendem Weingeist nicht gelöste Antheil der wirksamen Substanz minder energisch oder überhaupt nicht auf Frösche reagiren werde. Wir fanden aber diesen Rückstand ebenso wirksam, wie den in Weingeist gelösten Antheil und wir konnten uns schliesslich auch noch davon überzeugen, dass er bei fortgesetztem Kochen mit Weingeist gleichfalls in Lösung ging.

Wenn wir nun auch gern zugeben wollen, dass durch obige Experimente die Reinheit unserer Sclerotinsäure von anderen organischen Beimengungen immer noch nicht über jeden Zweifel erhoben war, so hielten wir es doch für wahrscheinlich, dass die Säure wenigstens keine grösseren Mengen fremder Beimengungen enthält und in dieser Voraussicht schritten wir zur Anstellung von Analysen, von denen hier nochmals hervorgehoben werden soll, dass sie mit dem Material verschiedener Darstellungsversuche unternommen sind. Die Kohlen- und Wasserstoffbestimmungen sind theils im Sauerstoffstrome mit vorgelegtem Kupferoxyd und Silber, theils mit chromsaurem Blei u. s. w. gemacht worden. Die Stickstoffbestimmungen geschahen durch Glühen mit Natronkalk.

Es wurde gefunden:

I. Sclerotinsäure (letzte Darstellung), wiederholte Reinigung durch Fällen mit absolutem Alkohol nach Salzsäurezusatz.

---

1) Was auch Wernich beobachtet hat. — Die freie Sclerotinsäure eignet sich zu diesem Experiment weniger gut, weil sie in siedendem Weingeist von der angegebenen Stärke schwerer löslich ist.

Bei 110° getrocknete Substanz mit 3,3478 pCt. Aschenbestandtheilen.

0,4613 Grm. gaben 0,6697 Grm. CO_2 = 0,1825 Grm. C = 39,56 % C,
0,2077 Grm. H_2O = 0,0231 Grm. H = 5,0 % H,
0,3068 Grm. gaben 0,0876 Grm. Platin = 0,0124 Grm. N = 4,05 % N,
0,2953 Grm. gaben 0,0783 Grm. Platin = 0,0111 Grm. N = 3,75 % N, demnach Sauerstoff 51,9597 %. — Verhältniss zwischen Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff wie 10 : 1,3 : 1.

II. Sclerotinsäure, einmal mit Salzsäure und Alkohol gereinigt, mit 3,76 pCt. Aschenbestandtheilen gab nach dem Erhitzen auf 120° (Trockenverlust zwischen 110° und 120° = 9,3 pCt.) bei zwei Analysen resp. 47,10 pCt. C und 48,4 pCt. C; 6,3 pCt. H und 6,6 pCt. H, ferner 4,97 pCt. N. Verhältniss zwischen C, H, N = 10 : 1,3 : 1.

III. Sclerotinsäure, nur einmalige Fällung unter Salzsäurezusatz, nach längerem Trocknen bei 110° gab 42,17 pCt. C und 6,74 pCt. H. Wegen eines Unfalles, welcher gelegentlich einer Explosion im Laboratorium das gesammte noch vorhandene Material zerstörte, konnte keine Bestimmung des Stickstoff- und Aschengehaltes ausgeführt werden. Eine zweite Portion Sclerotinsäure, welche in ähnlicher Weise wie diese hergestellt war, enthielt 4,87 pCt. N bei 14,017 pCt. Feuchtigkeit und 4,1 pCt. Asche.

IV. Sclerotinsäure (nur einmal gefällt) lufttrocken analysirt, ergab 3,61 pCt. Asche,
resp. 34,25 pCt. C. und 36,15 pCt. C, 6,31 pCt. H × 6,34 pCt. H; 5,8 pCt. N. Verhältniss zwischen C, H und N = 10 : 1,8 : 1,8.

V. Eine ähnlich behandelte Sclerotinsäure enthielt 5,9 pCt. N. Der grössere Stickstoffgehalt könnte durch etwas beigemengtes Scleromucin bedingt sein.

VI. Sclerotinsäure wie I behandelt (vorletzte Darstellung). Die bei 110° getrocknete Substanz enthält 2,97 pCt. Aschenbestandtheile.

Bei zwei Analysen erhalten resp. aus 0,5103 Grm. und 0,4835 Grm.

a. 0,7502 Grm. CO_2 = 0,2046 Grm. C = 40,11 pCt. C,
0,2444 Grm. H_2O = 0,0272 Grm. H = 5,34 pCt. H,
b. 0,7041 Grm. CO_2 = 0,1922 Grm. C = 39,76 pCt. C,
0,2334 Grm. H_2O = 0,0259 Grm. H = 5,26 pCt. H,

aus 0,4325 Grm. 0,1404 Grm. Platin = 4,64 pCt. N, d. h. Verhältniss zwischen C, H und N = 10 : 1,3 : 1,1.

VII. Zwei Analysen der mit 13,35 pCt. Aschensubstanz gefällten rohen Sclerotinsäure ergaben für bei 110° getrocknetes Material (noch sehr hygroskopische Substanz — sie lag in Lamellen vor — verlor 48,9 pCt. Feuchtigkeit)

a. aus 0,3841 Grm.

0,5097 Grm. CO_2 = 0,1390 Grm. C = 36,18 pCt. C,

0,2624 Grm. H_2O = 0,0292 Grm. H = 7,59 pCt. H,

b. aus 0,2435 Grm.

0,3232 Grm. CO_2 = 0,0881 Grm. C = 36,22 pCt. C,

0,1663 Grm. H_2O = 0,0185 Grm. H = 7,57 pCt. H,

aus 0,4 Grm. waren erhalten 0,305 Grm. Platinsalmiak = 4,79 pCt. N.

VIII. Ein ähnlich dargestelltes Präparat (25 pCt. Feuchtigkeit) hatte ungetrocknet 4,16 pCt. Stickstoff.

Nach diesen Analysen darf man für die genügend gereinigte Substanz einen Gehalt von ca. 40 pCt. C; 5,2 pCt. H; 4,2 pCt. N und 50,6 pCt. O (vgl. I und VI) annehmen, der nach starkem Erhitzen (II) auf ca. 48 pCt. C; 6,5 pCt. H; 4,9 pCt. N und 40,6 pCt. O steigt. Genau den Punkt festzustellen, wo die Substanz zur Analyse genügend entwässert ist, hat hier, wie bei vielen amorphen Massen, seine Schwierigkeit, namentlich da auch die von Temperatur und Stärke des Alkohols abhängige Art, wie das Präparat gefällt wurde — ob als zusammenbackender oder als pulveriger Niederschlag — wesentlich auf das Vermögen Wasser festzuhalten einwirkt.

Bei weniger gereinigtem Material findet man meistens Wasserstoff und Stickstoff etwas reichlicher wie in der mehrgereinigten Säure (III, IV, V), wahrscheinlich wegen einer Beimengung von Scleromucin. Die Proben, welche noch einen grösseren Gehalt an Aschensubstanz erkennen lassen, findet man reicher an Wasserstoff.

Nach den Resultaten von I und VI liesse sich allenfalls eine Formel $C_{12}H_{19}NO_9$ oder $C_{12}H_{19}NO_{10}$, nach denen von II $C_{12}H_{19}NO_7$, weniger ungezwungen $C_{12}H_{15}NO_7$ erwarten, für welche aber in diesem Augenblick noch keine weitere Unterstützung geboten wird. Höchstens könnte die Möglichkeit, ein Kalksalz, welches etwa 19 bis 20 pCt. Calciumcarbonat liefert, zu der Meinung Anlass geben, in der Säure $C_{12}H_{19}NO_9$ sei 1H durch die äquiv. Menge Ca ersetzt. Da aber weder bei diesem noch bei anderen Salzen bisher nachgewiesen wurde, dass sie stets von constanter Zusammensetzung erhalten werden, so müssen wir Anstand nehmen, letzteres Moment auszunutzen.

Die Sclerotinsäure ist völlig geschmack- und geruchlos; sie

reagirt in wässriger Lösung schwach sauer; auf Calciumcarbonat wirkt sie nur träge und nur beim Erwärmen mit demselben wird eine sehr schwache Kohlensäureentwicklung bemerkbar. Kocht man die Sclerotinsäure mit Salpetersäure von 1,2 sp. Gew., so entsteht nur sehr wenig Pikrin- und Oxalsäure und eine Substanz, welche in Wasserlösung durch Ammoniak und Alkalien lebhaft gelb wird. Mit stärkerer Salpetersäure gibt sie wenig Pikrin- und Oxalsäure, Schleim-, Wein- und etwas Aposorbinsäure.

Alkalische Kupferlösung wird von Sclerotinsäure beim Kochen nicht oder doch nur äusserst langsam reducirt. Kocht man zuvor die Sclerotinsäure mit Wasser, welchem ca. 2 pCt. Schwefelsäure zugesetzt worden, so wird von der Flüssigkeit zwar beim Kochen alkalische Kupferlösung etwas reducirt, dass aber durch die Behandlung mit Schwefelsäure aus der Sclerotinsäure kein Zucker abgespalten worden, erkennt man, weil die mit Kali versetzte Flüssigkeit Kupferoxydhydrat nicht zu lösen vermag. Es liegt demnach kein Grund vor, in der Sclerotinsäure ein Glycosid anzunehmen. Ihre Wirksamkeit verliert Sclerotinsäure bei Einwirkung verdünnter Schwefelsäure zunächst nicht. Auch gegen Salzsäure ist sie ziemlich beständig (siehe oben). Man möchte fast glauben, dass sie bei Einwirkung dieser Säuren noch an Wirkungsintensität gewinne. Siedender Alkohol nimmt bei Gegenwart von Schwefelsäure die Sclerotinsäure aus dem Mutterkorne in geringer Menge auf, kalter nicht. Man kann deshalb durch kalten schwefelsäurehaltigen Alkohol zuvor einen Theil der Farbstoffe aus dem Mutterkorn fortschaffen, bevor man demselben mit Wasser die Sclerotinsäure entzieht. Leider stossen letztere Auszüge, die uns ein sehr stark wirkendes Präparat liefern, bei der Destillation so sehr, dass die Darstellung nach dieser Vorschrift unbequem wird.

Gegen die Annahme, dass die Sclerotinsäure alkaloidische Eigenschaften besitze, müssen wir uns erklären. In ihren Wasserlösungen bewirken Alkaloidreagentien wie Jodjodkalium, Kaliumquecksilberjodid, Pikrinsäure keine Niederschläge, Phosphormolybdänsäure liefert allerdings einen gelben Niederschlag, welcher, wenn die Sclerotinsäure rein ist, in der Wärme, beim Stehen nicht reducirt wird und auch Tannin fällt einen fast farblosen (aus unreiner Säure röthlichen bis violetten) Niederschlag. Aus diesen Reactionen allein lässt sich schwerlich die alkaloidische Natur der Sclerotinsäure folgern.

Mit den eiweiss- oder leimartigen Körpern besitzt die Sclerotinsäure gleichfalls keine besondere Aehnlichkeit. Ihre Lösung in

Natronlauge wird durch Nitroprussidnatrium nicht violett oder blau gefärbt. Verpuffen mit Salpeter u. s. w. gibt keine Sulphate als Zersetzungsproducte. Kalilauge und Kupfersalze färben ebensowenig wie Quecksilberoxydnitrat und Fröhde's Reagens löst nur mit gelblich-brauner Farbe, wie es die conc. Schwefelsäure allein thut. Wenn in den conc. Lösungen der Sclerotinsäure durch Chlorwasser eine sehr geringe Trübung hervorgerufen wird, so genügt diese Reaction und diejenige mit Tannin nicht, um unsere Substanz in die Reihe der albumin- oder leimartigen Körper einzureihen. Durch Phenylsäure wird sie erst dann gefällt, wenn die Wasserlösung ziemlich vollständig mit dieser gesättigt ist.

Ueber die sonstigen Reactionen unserer Sclerotinsäure ist nicht viel zu sagen. In ihren Lösungen bewirken, wenn die Substanz rein ist, Kalkwasser, Ammoniumoxalat, Silbernitrat, Eisenchlorid keinen Niederschlag. Quecksilberchlorid trübt in concentrirterer Lösung schwach, ebenso neutrales Bleiacetat, die beide in verdünnteren Lösungen nicht fällen. Bas. Bleiacetat gibt etwas reichlichere Trübung und Bleiacetat plus Ammoniak bewirken eine starke flockige Fällung. Wasserstoff in statu nascendi (Zink und verd. Schwefelsäure) veranlassen in der wässrigen Lösung keine bemerkbare Veränderung.

Von der gehörig gereinigten Säure mag hier noch bemerkt werden, dass sie zwar hygroskopisch aber doch nicht zerfliesslich ist und sich hierdurch vortheilhaft von gereinigten Mutterkornextracten unterscheidet. Sie findet sich in diesen gereinigten Mutterkornextracten in grösserer oder geringerer Menge, je nachdem bei der Darstellung schwächerer oder stärkerer Alkohol in Anwendung kam. Einzelne käufliche Mutterkornextracte fanden wir sehr arm an Sclerotinsäure. In den Präparaten von Bonjean und Wernich und im Osmazon von Wiggers kommt sie ziemlich reichlich vor, während denselben, ebenso wie den Mutterkornextracten, welche mit Weingeist gereinigt wurden, das Scleromucin fast völlig fehlt. Ziemlich rein kommt sie ferner im Präparate von Zweiffel und weniger rein in dem Buchheim'schen vor. In den mit Hülfe starken Alkohols gewonnenen Tincturen des Mutterkornes und im Ergotin von Wiggers ist sie nur sparsam oder gar nicht vertreten.

In einem guten Mutterkorn dürfen mindestens 4—4,5 pCt. Sclerotinsäure angenommen werden, wir haben aber auch Proben vor uns gehabt — namentlich solche, welche in dem für Mutterkornbildungen nicht günstigen Jahre 1875 gesammelt waren —, welche kaum 1,5—2 pCt. Sclerotinsäure enthielten. Rechnet man die Stick-

stoffmenge von 4 pCt. Sclerotinsäure auf Eiweiss über, so müsste von der in der Einleitung citirten Menge stickstoffhaltiger Substanzen des Mutterkornes etwa 1/3 in Abzug gebracht werden. Die eiweissartige Substanz kann höchstens 2 pCt. vom Gesammtgewichte ausmachen.

VI. Scleromucin.

Das Wesentliche über diese Substanz ist bereits im vorigen Abschnitte mitgetheilt und braucht nur kurz wiederholt zu werden. Sie wird aus dem Mutterkornpulver durch Wasser in Gemeinschaft von Salzen und Sclerotinsäure extrahirt, durch verdünnten Weingeist gefällt und ist, noch feucht, wieder theilweise in Wasser löslich zu schleimiger Lösung. Einmal getrocknet, ist sie in kaltem Wasser schwer und in siedendem nicht sehr leicht löslich, gibt aber eine geringe Menge einer Substanz an dieses ab, welche nach dem Erkalten durch Jod bläulich gefärbt wird. Wir haben uns davon überzeugt, dass diese Jodreaction nicht durch Beimengungen von Cerealienfrüchten zum Mutterkorn erklärt werden darf, sondern dass sie auch mit ausgelesenen Stücken des Mutterkornes erreicht wird. Es ist zu vermuthen, dass man durch diese Substanz zu der irrthümlichen Meinung kam, im Mutterkorn sei Amylum vorhanden. Dass das Scleromucin bei seiner Fällung in der Flüssigkeit suspendirtes Fett einschliesst, wurde bereits hervorgehoben; da der Niederschlag sich beim Trocknen über Schwefelsäure sehr stark zusammenzieht, so tritt allmählich die grössere Menge des Fettes in farblosen Tropfen aus, welche man durch Aether abspült. Nach dem Zerreiben zu feinem Pulver wird der Rest des Fettes durch Aether entzogen und es lassen sich durch Diffusion im Wasser ein Theil der Salze entfernen. Nach längerem Andauern dieses Processes bleibt aber immer noch ein Theil Aschensubstanz zurück, welche wir nicht entfernen konnten, auch dann nicht, wenn wir mehrmals durch Wiederlösen in siedendem Wasser und Alkoholfällung gereinigt hatten.

Die Reinigung des Scleromucins führten wir in der Art aus, dass wir nach Behandlung mit Aether und nach Auskochen des Mutterkornes mit Weingeist von 40 pCt. den in diesem unlöslichen Theil mit Wasser auskochten, das Decoct absetzen liessen, eindampften und mit Alkohol fällten. Der Niederschlag kann nochmals in siedendem Wasser gelöst und nach dem Abstehen der Auszug verdunstet werden. Das Scleromucin ist durchaus colloidal, wenig hygroskopisch, gummiartig, ohne Geschmack und Geruch.

Bei der Analyse fanden sich im über Schwefelsäure getrockneten lamellösen Scleromucinniederschlage 8,26 pCt. Feuchtigkeit und 26,8 pCt. Asche. Stickstoff konnte zu 6,41 pCt. nachgewiesen werden (Stickstoff und Asche auf getrocknete Substanz berechnet).

Die Verbrennung ergab aus 0,4580 Grm. bei 110 ° getrockneter Substanz:

0,4985 Grm. CO_2 = 0,1359 Grm. C = 29,67 pCt.

0,2655 Grm. H_2O = 0,0295 Grm. H = 6,44 pCt.

Demnach berechnen sich auf 10 Theile C 2,2 Theile H und 2,2 Theile N.

In einer zweiten, pulverigen, Probe fanden sich nach längerem Liegen über Schwefelsäure 27,3 pCt. Feuchtigkeit, 44,22 pCt. Asche, 18,25 pCt. C und 4,92 pCt. H.[1])

Auch vom Scleromucin sind ausser seiner Jodreaction, die nicht immer gut gelingt, keine besonders charakteristischen Reactionen zu melden. Durch Tannin wird es aus seinen Lösungen[2]) gefällt, ebenso durch neutr. und bas. Bleiacetat und durch Phosphormolybdänsäure. Ob es mit Chlorwasser eine Veränderung erfährt, ist schwer nachzuweisen, weil seine Lösungen an und für sich nicht ganz klar sind. Kocht man Scleromucin einige Minuten mit einer verdünnten Schwefelsäure (ca. 1—2 pCt.), so ist keine Zuckerbildung nachzuweisen. Concentrirte Salpetersäure gibt ähnliche Zersetzungsproducte wie bei der Sclerotinsäure, es scheint aber die Menge gebildeter Pikrinsäure grösser wie bei letzterer zu sein.

Das Scleromucin wirkt ebenso stark und auch (bei Fröschen) qualitativ gleich mit der Sclerotinsäure. Alle unsere Versuche, seine Wirksamkeit auf beigemengte Sclerotinsäure zurückzuführen, blieben erfolglos. Wir können nicht umhin im Scleromucin einen zweiten wirksamen Bestandtheil des Mutterkornes anzuerkennen, welcher der Sclerotinsäure sehr nahe zu stehen scheint, aber doch nicht völlig identisch mit ihr ist. Das Scleromucin scheint stickstoffreicher wie die Sclerotinsäure zu sein. Sucht man einen Vergleich, so lässt sich vielleicht sagen, dass — wenigstens in Bezug auf ihre physikalischen Eigenschaften — Sclerotinsäure und Scleromucin sich zu einander stellen wie Gummi und Bassorin.

Das Scleromucin darf zu ca. 2—3 pCt. im Mutterkorn ange-

1) Diese und ein Theil der bei der Sclerotinsäure mitgetheilten Analysen wurden unter Aufsicht von Mag. Masing von den Studirenden Paulson, Masing, Kaulberg, Raabe und Grimm ausgeführt.

2) d. h. aus den Auszügen, welche aus getrocknetem Scleromucin durch Auskochen erhalten werden.

nommen werden; es macht einen wesentlichen Bestandtheil der wässrigen Mutterkornauszüge aus, fehlt aber allen mit Weingeist gereinigten Auszügen und der alkoholischen Mutterkorntinctur. In Bonjean's Mutterkornpräparat ist es nur in geringer Menge vorhanden.

Zu Subcutanzwecken empfiehlt es sich weniger wie die leichtlösliche Sclerotinsäure; überhaupt ist es zu therapeutischen Zwecken weniger empfehlenswerth wie diese, weil sein Aschengehalt nicht leicht zu entfernen und das Präparat deshalb schwieriger von constanter Zusammensetzung zu erhalten ist. Ausserdem machen auch die Beseitigung anhängender und eingeschlossener Fette und die Schwerlöslichkeit des einmal getrockneten Präparates Unbequemlichkeiten.

VII. Einige Bemerkungen über die Mutterkornalkaloide.

Aus den Filtraten, welche bei Fällung der Sclerotinsäure erhalten werden, und welche sich bei Fröschen fast oder völlig wirkungslos erwiesen, lassen sich die beiden Wenzell'schen alkaloidischen Substanzen nach den von ihm publicirten Methoden gewinnen. Wir haben sein Ecbolin und Ergotin nebenbei auch nach den von Wenzell empfohlenen Methoden direct aus Mutterkorn isolirt und wir sehen uns ausser Stande zwischen den aus den Filtraten von der Sclerotinsäure und den direct aus Mutterkorn gewonnenen Producten Unterschiede nachzuweisen. Dagegen fiel es nicht schwer darzuthun, dass das Ecbolin und Ergotin Wenzell's keine reinen chemischen Individuen sind. Es hängt ihnen, wenn man nach Wenzell's Vorschrift arbeitet, immer eine nicht geringe Menge von Salzen und sonstige fremde Substanz an. Dass aber in diesen Gemengen ein Alkaloid vorliegt, ist zweifellos. Sie geben, in Wasser gelöst, mit fast allen wichtigeren Gruppenreagentien für Alkaloide — Jodjodkalium, Phosphormolybdän-, Gerb- und Pikrinsäure, Kaliumwismuth-, Kaliumquecksilber- und Kaliumkadmiumjodid, Goldchlorid u. s. w. die charakteristischen Niederschläge. Es würde gewiss keine grosse Schwierigkeit machen, das Alkaloid aus den als Ecbolin und Ergotin gewonnenen Gemengen zu isoliren, trotzdem Ausschütteln dabei nicht verwendbar ist, weil nur geringe Mengen dieser Alkaloide in Aether u. s. w. übergehen (allerdings immer soviel, dass man sie durch Gruppenreagentien nachweisen kann). Da aber auch das isolirte Ecbolin und Ergotin Wenzell's — wenigstens auf Frösche bei unseren Versuchen — fast oder völlig wirkungslos

waren, so haben wir auf weitere Bearbeitung des Gegenstandes vorläufig verzichtet. Wir beschränken uns darauf, hier die Frage anzuregen, ob denn auch wirklich Ecbolin und Ergotin verschiedene Alkaloide repräsentiren. Wenn man behauptet, dass das eine durch Quecksilberchlorid gefällt wird, das andere nicht, so können wir dies für die isolirten Präparate nicht bestätigen. Isolirt geben beide Wenzell'schen Alkaloidgemenge Niederschläge mit diesem Reagens. Es scheint uns die Angabe von Wenzell dadurch erklärbar, dass das Quecksilberchlorid einen nicht sehr schwerlöslichen Alkaloidniederschlag bildet und dass bei Fällung der Mutterkornauszüge nur ein Theil des Alkaloids mit Quecksilberchlorid in den Niederschlag geht. An dem Antheile, welcher in Lösung bleibt und welcher später durch Phosphormolybdänsäure präcipitirt wird, haben wir keinerlei Unterschiede mit dem durch Quecksilberchlorid gefällten Alkaloide wahrgenommen. Die von Wenzell angegebenen Unterschiede seiner beiden Alkaloide gegen Lösungsmittel scheinen von beigemengten Verunreinigungen abhängig zu sein.

Unter den Beimengungen des Ecbolins und Ergotins haben wir auch eine Substanz bemerkt, welche in allen wesentlichen Eigenschaften mit dem von Buchheim aus Mutterkorn abgeschiedenen Leucin übereinstimmt.

Auch das Ergotinin haben wir nach Tanret's Vorschrift darstellen lassen, können aber auch dieses nicht als einen ungemischten Körper anerkennen. Wir fanden in dem von uns gewonnenen Präparate Beimengungen unseres Sclererythrins und Sclerojodins, auch Zersetzungsproducte des ersteren und wir dürfen wohl vorläufig die Vermuthung aussprechen, dass die Schwefelsäurereaction, welche Tanret beschreibt, diesen letzterwähnten Beimengungen zugeschrieben werden muss. Ob Methylamin (und Trimethylamin) Zersetzungsproducte, oder gleichfalls nur Beimengungen des Ergotinins repräsentiren, lassen wir dahingestellt. Wenn wir bei Fröschen das Ergotinin nicht völlig wirkungslos fanden[1]), so glauben wir vorläufig auch dies noch durch die beigemengten Farbstoffe erklären zu können. Die alkaloidischen Reactionen des vermeintlichen Ergotinins können immerhin von kleinen Mengen des auch im Ecbolin u. s. w. vorhandenen Alkaloides abhängen, von welchem letzteren wir bereits gesagt haben, dass es in geringen Quantitäten durch Aether ausgeschüttelt werden kann.

---

1) Wir haben dasselbe ausnahmsweise per os applicirt, weil es, so wie es gewonnen wurde, grösstentheils in Wasser unlöslich ist.

XI.

Ueber die physiologischen Wirkungen des Nitropentan.

Von

Gottfried Schadow.

Die Wirkungen der Inhalation weniger Tropfen Amylnitrit auf Blutgefässe und Herzschlag beim Menschen sind so auffallend, dass es wünschenswerth erschien zu untersuchen, ob das mit dem **Amylnitrit** isomere **Nitropentan** ähnliche, und wenn nicht, welche anderen Wirkungen es ausübe. Von diesem Gedanken ausgehend, veranlasste mich Herr Professor Jolly zu Untersuchungen, deren Resultate im Folgenden mitgetheilt werden sollen.

Es lag ursprünglich in der Absicht auch noch zwei andere miteinander isomere Nitroverbindungen[1]) der Fettsäurereihe, nämlich **Nitroaethan** und **Aethylnitrit** zu prüfen; es sei mir erlaubt hier kurz anzugeben, in wie weit dies geschehen ist.

Ueber das **Nitroaethan** liegen mir sechs Beobachtungsreihen vor, gewonnen aus **Pulszählungen am Menschen** während der Inhalation einiger Tropfen der Substanz von einem vor die Nase gehaltenen Tuche aus. Die Dauer derselben betrug gewöhnlich zwei, in einem Falle drei Minuten; das Resultat war negativ, denn die geringen Vermehrungen der Pulsfrequenz, die sich in Folge dessen bei einigen Patienten gezeigt haben, liessen sich durch Controlversuche auf psychische Erregung zurückführen. Theils wegen dieses negativen Resultates, hauptsächlich aber weil das mit dem Nitroaethan isomere Aethylnitrit sich als so explosibel erwies, dass auf seine Benutzung von vornherein verzichtet werden musste, wurde von weiteren Versuchen auch mit dem Nitroaethan Abstand genommen.

Mit dem **Nitropentan** dagegen wurden die Beobachtungen am **Menschen** weiter fortgesetzt und ausserdem seine Wirkung auf Circulation und Nervensystem von **Thieren**, — in welcher Weise soll unten näher auseinandergesetzt werden — studirt. Die Versuche

1) Die drei Präparate stammen aus der Fabrik von Kahlbaum in Berlin.

trocknen Niederschlages nach Abzug der Asche kann als ungefährer Ausdruck der Scleromucinmenge angesehen werden. Aus dem Filtrate vom Scleromucin fällt man durch reichlichen Zusatz von absolutem Alkohol die Sclerotinsäure und verfährt mit diesem Niederschlage ähnlich wie mit dem des Scleromucins. Wenn kleine Mengen von Sclerotinsäure schon mit dem Scleromucin und wieder Antheile des letzteren erst mit der Sclerotinsäure zur Fällung gelangen, so dürften sich diese Fehler einigermassen ausgleichen. Dieselben haben übrigens schon insofern geringen Belang als die Wirkungen beider Stoffe auch quantitativ ziemlich gleiche sind.

9. Die Extracte und anderen gelenischen Präparate des Mutterkornes können wie dieses auf ihren Wirkungswerth geprüft werden.

Dorpat, den 1. Mai 1876.

der Conjunctiven durch die Dämpfe ihren Grund; auch die Respirationsschleimhäute einiger Patienten zeigten sich gegen das Nitropentan empfindlich und veranlassten dieselben zum Husten, der dann unabhängig von dem Mittel als solchem eine Steigerung der Pulsfrequenz hervorrief.

Die mit dem Marey'schen Sphygmographen aufgenommenen **Radialiscurven** zeigen sämmtlich nichts Besonderes und kann daher auf deren Mittheilung verzichtet werden.

Nachdem so die Versuche am Menschen ein wesentlich negatives Resultat gegeben hatten, gingen wir dazu über, die Wirkung des Nitropentan auf die Circulation bei **Thieren** zu studiren, und zwar durch Beobachtung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks bei Hunden und Katzen und des Verhaltens der Piaarterien bei Kaninchen.

Pulszählungen wurden in 13 verschiedenen Beobachtungen gemacht, dieselben beziehen sich auf 9 Thiere, nämlich 7 Hunde und 2 Katzen: ein Hund ist zu vier, einer zu zwei verschiedenen Zeiten benutzt worden. In diesen sechs Fällen und ausserdem in einem siebenten wurden einfach die Herzschläge gezählt; inhalirt wurde dabei die ersten drei Male (bei demselben Thiere) durch die Nase, sonst immer durch eine in die Trachea eingeführte Canüle und zwar in den ersten Versuchen von einem vorgehaltenen mit der Flüssigkeit getränkten Schwamme aus, in den übrigen so, dass die Trachealcanüle mit einer Wulff'schen Flasche verbunden wurde, in der sich das Nitropentan befand und durch welche ein Theil der Inspirationsluft hindurchgehen musste; durch eine seitliche Oeffnung der Trachealcanüle, welche beliebig vergrössert und verkleinert werden konnte, wurde der Zutritt reiner Luft, sowie das unbehinderte Vonstattengehen der Exspiration ermöglicht.

Die übrigen sechs Versuche dienten ausser zur Ermittelung der Pulszahl noch zu der des **Blutdrucks.** Letzterer wurde so gemessen, dass die Schwankungen des mit einer Carotis verbundenen Ludwig'schen Quecksilbermanometers auf ein Kymographion mit fortlaufender Papierrolle übertragen wurden. Als Zeitmesser diente ein mit einem Pendel verbundener elektrischer Apparat, der jede Secunde auf demselben Papier markirte und zugleich den Nullpunkt für die Höhe der Curve angab. Der mittlere Blutdruck wurde immer für 10 Secunden durch einfache Abschätzung mit einem Millimetermaassstabe bestimmt; Controlmessungen mit Berücksichtigung jeder einzelnen Secunde ergaben als grössten Fehler 2 Mm. Inhalirt wurde in allen sechs Fällen direct durch die Trachea, in dem ersten

von einem Schwamme aus, in den übrigen auf die oben angegebene Art.

Vor der Besprechung der in Bezug auf Pulszahl und Höhe des Blutdrucks ermittelten Resultate möchte ich eine andere Erscheinung berühren, einmal weil dieselbe sich schon nach den ersten Versuchen als sehr constant herausstellte und auch in den folgenden herausgestellt hat, und dann weil dieselbe von entschiedenem Einflusse auf die anderen beiden Momente gewesen ist, das ist das Auftreten von Convulsionen, die sich schliesslich bis zu förmlichen **epileptischen Anfällen** steigern. Schon nach wenigen Minuten Inhalirens pflegen die Thiere unruhig zu werden, dann treten einzelne Zuckungen auf, die bald den Charakter ruckweiser Streckungen der Extremitäten annehmen. Schliesslich tritt ziemlich plötzlich ein Anfall von mehr oder weniger starken tonischen und klonischen Krämpfen der gesammten Körpermuskeln ein, der sich zuweilen nach einer Pause von etwa einer Minute wiederholt. Die Zeit bis zu seinem Eintritt ist verschieden lang; einmal brauchten wir (allerdings mit einer kurzen Unterbrechung) eine Stunde, um ihn hervorzurufen, in anderen Fällen nur 8 Minuten, mit Einträufeln der Substanz in die Trachea sogar nur 4 Minuten. Bei der zweiten Inhalation pflegt er etwas schneller einzutreten. Die Intensität ist nicht bei allen Thieren die gleiche; ein Thier ging während des zweiten Anfalls zu Grunde, bei anderen kam er nicht zum völligen Ausbruch, sondern blieb rudimentär. Als Begleiterscheinungen, die theils vor, theils während desselben beobachtet werden, sind zu erwähnen: Lebhafte Darmperistaltik mit Kothentleerungen verbunden, Harnentleerung, Speichelfluss, der in einzelnen Fällen sehr profus wurde, Erweiterung der Pupillen. Man wird aus der ganzen Schilderung ersehen haben, dass diese durch das Nitropentan hervorgerufene Erscheinung ziemlich weit verschieden ist von den bei Amylnitritinhalation sich zeigenden Krämpfen, die zwar auch bald nach der Inhalation auftreten, aber niemals diese Steigerung zu einzelnen epileptischen Anfällen erfahren.

Was den Einfluss unseres Mittels auf die **Pulsfrequenz** der Thiere betrifft, so haben wir in Bezug darauf keine gleichförmigen Resultate erhalten; z. Theil ist daran jedenfalls die Schwierigkeit der Feststellung derselben schuld, worüber ich Folgendes bemerken möchte.

Die einfachen Pulszählungen waren deshalb nicht immer ganz leicht auszuführen, einmal weil die Respiration sehr unregelmässig, manchmal

der Conjunctiven durch die Dämpfe ihren Grund; auch die Respirationsschleimhäute einiger Patienten zeigten sich gegen das Nitropentan empfindlich und veranlassten dieselben zum Husten, der dann unabhängig von dem Mittel als solchem eine Steigerung der Pulsfrequenz hervorrief.

Die mit dem Marey'schen Sphygmographen aufgenommenen **Radialiscurven** zeigen sämmtlich nichts Besonderes und kann daher auf deren Mittheilung verzichtet werden.

Nachdem so die Versuche am Menschen ein wesentlich negatives Resultat gegeben hatten, gingen wir dazu über, die Wirkung des Nitropentan auf die Circulation bei **Thieren** zu studiren, und zwar durch Beobachtung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks bei Hunden und Katzen und des Verhaltens der Piaarterien bei Kaninchen.

Pulszählungen wurden in 13 verschiedenen Beobachtungen gemacht, dieselben beziehen sich auf 9 Thiere, nämlich 7 Hunde und 2 Katzen: ein Hund ist zu vier, einer zu zwei verschiedenen Zeiten benutzt worden. In diesen sechs Fällen und ausserdem in einem siebenten wurden einfach die Herzschläge gezählt; inhalirt wurde dabei die ersten drei Male (bei demselben Thiere) durch die Nase, sonst immer durch eine in die Trachea eingeführte Canüle und zwar in den ersten Versuchen von einem vorgehaltenen mit der Flüssigkeit getränkten Schwamme aus, in den übrigen so, dass die Trachealcanüle mit einer Wulff'schen Flasche verbunden wurde, in der sich das Nitropentan befand und durch welche ein Theil der Inspirationsluft hindurchgehen musste; durch eine seitliche Oeffnung der Trachealcanüle, welche beliebig vergrössert und verkleinert werden konnte, wurde der Zutritt reiner Luft, sowie das unbehinderte Vonstattengehen der Exspiration ermöglicht.

Die übrigen sechs Versuche dienten ausser zur Ermittelung der Pulszahl noch zu der des **Blutdrucks.** Letzterer wurde so gemessen, dass die Schwankungen des mit einer Carotis verbundenen Ludwig'schen Quecksilbermanometers auf ein Kymographion mit fortlaufender Papierrolle übertragen wurden. Als Zeitmesser diente ein mit einem Pendel verbundener elektrischer Apparat, der jede Secunde auf demselben Papier markirte und zugleich den Nullpunkt für die Höhe der Curve angab. Der mittlere Blutdruck wurde immer für 10 Secunden durch einfache Abschätzung mit einem Millimetermaassstabe bestimmt; Controlmessungen mit Berücksichtigung jeder einzelnen Secunde ergaben als grössten Fehler 2 Mm. Inhalirt wurde in allen sechs Fällen direct durch die Trachea, in dem ersten

die Mangelhaftigkeit des Präparats misslungen ist, indem nach der ersten Dosis dennoch Convulsionen auftraten, nach der zweiten aber die schon erwähnte Vaguslähmung sich zeigte.

In Bezug auf den **Blutdruck** glaube ich mich etwas kürzer fassen zu dürfen. Durch die Convulsionen wird derselbe, zum Theil in sehr bedeutendem Maasse erhöht. Beim Fehlen oder nach dem Aufhören derselben zeigt er sich dagegen in den meisten Fällen erniedrigt. Nur in einem Falle (No. VI) ist die Erniedrigung ganz ausgeblieben, denn das Sinken kurz vor dem Tode des Thieres kann natürlich nicht in Betracht gezogen werden. Die Convulsionen waren hier nun in der That sehr häufig und stark, doch haben wir einmal (in No. II) auch trotz der Convulsionen eine Erniedrigung. Der Durchschnitt dieser Erniedrigung ist freilich ziemlich gering, für die fünf Fälle (ausser dem letztgenannten) noch nicht 10 pCt., nur zweimal darüber.

Es erübrigt noch über die Beobachtungen der **Piagefässe** während der Inhalation von Nitropentan zu berichten. Es wurden dazu im Ganzen neun Kaninchen verwendet, bei welchen eine Trepanöffnung am Schädel angelegt und im Bereiche derselben die Dura ausgeschnitten wurde. Die ersten drei Thiere zeigten keine Erweiterung, das dritte sogar eine Verengerung, die auf Amylnitritinhalation aber noch stärker wurde, also wahrscheinlich einen anderen Grund gehabt hat. Bei den übrigen sechs Thieren haben wir, um einen guten Maassstab für die Erweiterungsfähigkeit zu besitzen, immer mit einer Amylnitritinhalation begonnen und dieselbe, nachdem inzwischen eine Nitropentaninhalation stattgefunden hatte, in der Regel wiederholt: mit Ausnahme des siebenten Versuchs, wo die Pia sich stark trübte und in Folge dessen eine genaue Beobachtung nicht möglich war, trat die Gefässerweiterung durch Amylnitrit regelmässig ein, während sie bei der Nitropentaninhalation ausblieb; das Resultat war also hier ein übereinstimmend negatives.

Ueber die **Respiration** ist schon oben bemerkt worden, dass dieselbe sehr unregelmässig ist; von den zahlreichen Notizen, die sich in Bezug darauf vorfinden, etwas mitzutheilen erscheint jedoch ohne Interesse.

Gehen wir jetzt noch einmal zum Ausgangspunkt unserer Untersuchung zurück, so ergibt sich, dass die **Wirkungsweise des Nitropentan von der des Amylnitrits wesentlich verschieden ist.** Während letzteres in kurzer Zeit eine deutliche Vermehrung der Pulszahl hervorruft, ist bei ersterem dieselbe auch nicht anfangs aufge-

treten, dagegen vor und nach den Convulsionen öfter eine Verminderung; der Blutdruck sinkt sehr bald nach der Inhalation von Amylnitrit, bei unserm Mittel ändert er sich anfangs wenig und sinkt schliesslich nur sehr unbedeutend und auch dies nicht immer. Die so deutliche Erweiterung der Piaarterien ferner, welche durch das Amylnitrit bewirkt wird, bleibt bei der Nitropentaninhalation vollständig aus. Die Verschiedenheit der auftretenden Krämpfe ist bereits oben berücksichtigt worden.

Wollen wir aus den physiologischen Wirkungen des Nitropentan einen Schluss auf seinen Werth als Arzneimittel machen, so kann es nur der sein, dass für eine **therapeutische Verwendung** bis jetzt **keine Indicationen** sich ergeben.

Zur Erklärung der Tabellen mag noch Folgendes bemerkt werden: Die Horizontalrubriken sind je nach dem verschiedenen Verhalten des Blutdrucks, resp. der Pulszahl, sowie des Versuchs überhaupt, bei den einzelnen Thieren verschieden gewählt worden. Dagegen sind die Rubriken bei den Thieren, die zur Ermittelung des Blutdrucks und der Pulszahl dienten, ganz gleich; die Pulszahlen sind bei diesen, wie der Blutdruck für 10 Secunden, bei den übrigen Thieren aber für 15 Secunden angegeben. Der Durchschnitt ist gezogen aus sämmtlichen Zahlen der betreffenden Periode und ausserdem die Maximal- und Minimalzahl innerhalb derselben notirt.

Blutdruck in Mm. Hg, gemessen für 10 Secunden.

I. Katze.

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	166	163	165
Während der Inhalation	220	152	180
Während der Convulsionen	250	150	220
Nach der Inhalation	163	156	159
Nach Curarisirung u. Einleitung künstlicher Respiration:	163	160	162
Während der Inhalation	156	100	148
Während der Convulsionen	220	190	208
Vagus-lähmung: nach einer zweiten Dosis Curare	150	148	149
Vagus-lähmung: Nitropentan-Inhalation	160	92	125 ca.
Vagus-lähmung: Amylnitrit-Inhalation	173	67	120 ca.

II. Hund.

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	176	144	160
Während der Inhalation	176	140	158
Während der Convulsionen	160	122	138

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der 2. Inhalation	144	140	143
Während der 2. Inhalation	140	116	133
Nach der 2. Inhalation	138	128	134
Nach Vagusdurchschneidung	88	86	87
Während einer neuen Inhalation	150	62	80?
Nach einer neuen Inhalation	144	118	124

III. Hund.

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	146	144	145
Während der Inhalation	150	136	141
Während den Convulsionen	220	176	200
Nach den Convulsionen	170	142	150
Nach Vagusdurchschneidung	137	136	136½
Während der Inhalation	135	120	128
Während den Convulsionen	174	140	156
Nach den Convulsionen	146	134	140

IV. Hund.

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	152	126	135
Während der Inhalation	138	126	135
Inhalationspause	132	128	130
Neue Inhalation	156	106	136 ca.
Nach einem rudimentären Anfall	141	124	131
Nach Eintauchen des Rohres in die Flüssigkeit	215	116	165 ca.
Ebenso mit Vagusdurchschneidung	165	72	90 ca.

V. Hund.

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	160	152	156
Während der Inhalation	160	140	150
Blutung aus der Carotis			
Nach der Blutung	144	136	140
Während einer neuen Inhalation	164	130	141 ca.
Inhalationspause	152	132	140
Neue Inhalation	156	128	137 ca.
Nach derselben	172	134	144
Nach Vagusdurchschneidung	202	196	200
Neue Inhalation	188	170	178
Nach dem Anfall	236	160	190
Während einer Inhalation und Anfall	252	171	200

VI. Katze, † während des zweiten Anfalls.

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	162	128	140
Während der Inhalation, 1. Periode	192	131	150
Während der Inhalation, 2. Periode	212	140	161 ca.
Nach der Inhalation	158	122	143
2. Inhalation, 1. Periode	220	130	159 ca.
2. Inhalation, 2. Periode	92	1	—40

In den letzten 10″ der 1. Periode 140

In den ersten 10″ der 2. Periode 92.

Pulszahlen.

I. Katze (in 10 Secunden).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	38	36	37
Während der Inhalation	57	37 1/2	46?
Während der Convulsionen	53	34?	47
Nach der Inhalation	33 1/2	32 1/2	33
Nach Curarisirung u. Einleitung künstlicher Respiration	31	29 1/2	30
Während der Inhalation	49	28 1/2	32
Während der Convulsionen	46	32	38
Nach der zweiten Curarisirung	48	45	47
Nitropentan-Inhalation	48 1/2	39	46
Amylnitrit-Inhalation	46 1/2	44	45

II. Hund (ohne Tracheotomie, in 15″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	36	27	32
Während d. Inhal. u. d. Convuls.	34	22	28
Nachher	28	19	25
Während der 2. Inhalation	30	21	25
Nachher	30	15	18
Nach Atropineinträuflung	74	68	71
Während der 3. Inhalation	75	67	72

III. Derselbe Hund wie II (15″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Anfangs	36	29	32
Nach Injection von 0,3 Morphinsolution	63	38	40
Während und nach der Inhalation	40	18	25 1/2
Nach einer 2. Morphium-Injection	20	20	20
Amylnitrit-Inhalation	21	16	18 1/2

IV. Derselbe Hund wie II (15″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Normal	35	26	31
Amylnitrit-Inhalation	68	28	40 ca.
Nitropentan-Inhalation	68	56	63
Nachher	66	42	58 ca.

V. Derselbe Hund wie II nach Tracheotomie (15″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Normal	46	35	41
Nitropentan-Inhalation	58	23	34 ca.
Nach Vagusdurchschneidung	72	57	65
2. Nitropentan-Inhalation	69	63	67

VI. Hund (10″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor } der Inhalation	16 1/2	11 1/2	13
Während } der Inhalation	37?	13 1/2	18
Während der Convulsionen	35	16 1/2	28
Vor } der 2. Inhalation	19	16	17
Während } der 2. Inhalation	32	17 1/2	21 ca.
Nach } der 2. Inhalation	24 1/2	16 1/2	19
Nach Vagusdurchschneidung		?	
Während } einer neuen Inhalation	41	33	40
Nach } einer neuen Inhalation	40	35	36

VII. Hund (15″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor } der Inhalation	62	26	41
Während } der Inhalation	65	28	48
Nach } der Inhalation	61	25	43
Amylnitrit-Inhalation	62	51	58
Nach Vagusdurchschneidung	64	58	61
Nitropentan-Inhalation	67	56	62

VIII. Hund (15″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor } der Inhalation	34	28	31
Während } der Inhalation	45	29	33
Vor dem Ende der Inhalation	22	18	19
Nach dem Anfall	34	16	24

IX. Derselbe Hund wie VIII (15″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor } der Inhalation	36	30	34
Während } der Inhalation	37	22	31
Nach dem Anfall { 1. Periode	25	16	19
Nach dem Anfall { 2. Periode	31	21	28

X. Hund (10″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	23	21 1/2	22
Während der Inhalation	25	16 1/2	20
Während den Convulsionen	37	33 1/2 ?	35
Nach den Convulsionen	17 ?	13 1/2 ?	15?
Nach Vagusdurchschneidung	39 1/2	37	38
Während der Inhalation	42	37	37 1/2
Während den Convulsionen	43 1/2	42	63
Nach den Convulsionen	41	37	39

XI. Hund.

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	20	14 1/2	17
Während der Inhalation	19 1/2	17	18 1/2
Inhalations-Pause	19	17	18
Neue Inhalation	31 1/2	13 1/2	20
Nach einem rudimentären Anfalle	22 1/2	14	18
Nach Eintauchen d. Rohrs in d. Flüssigk.	43 1/2	20 1/2	32
Ebenso mit Vagusdurchschneidung	52	38	48

XII. Hund (10″).

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	18	14	16
Während der Inhalation	21 1/2	15 1/2	17
Blutung			
Nach der Blutung	17	13 1/2	16
Neue Inhalation	32	14 1/2	17
Inhalations-Pause	17 1/2	14 1/2	15 1/2
Neue Inhalation	30	15	16 1/2
Nach derselben	22 1/2	15	16 1/2
Nach Vagusdurchschneidung	44	38	41
Neue Inhalation	40	35 1/2	37 1/2
Nach dem Anfall	51	36	43
Während d. Inhalation u. d. Anfalls	56 1/2	40	47

XIII. Katze (10″) † während des 2. Anfalls.

	Maximum:	Minimum:	Durchschnitt:
Vor der Inhalation	45	40	42 1/2
Während der Inhalation 1. Periode	43 1/2	26	36 1/2
Während der Inhalation 2. Periode	41 1/2	34	37 1/2
Nach der Inhalation	43	41	42
2. Inhalation 1. Periode	42	30 1/2	36
2. Inhalation 2. Periode	26	6 1/2	16

XII.

Eine Schneidemaschine zur Anfertigung mikroskopischer Präparate, nebst Bemerkungen über mikroskopisches Schneiden.

Von

Professor E. Klebs.

Einer meiner Freunde that einst den, wie mir damals schien, verwegenen Ausspruch, dass eigentlich die Mikroskopiker uns alles aufbinden könnten, was ihnen beliebte; die bedeutenden Leistungen dieses Epigrammatikers in dem geschmähten Fache haben seither gezeigt, dass jenes geflügelte Wort glücklicher Weise nur theilweise Berechtigung hat; dass es indess noch für Manchen gilt, welcher plötzlich mikroskopische Untersuchungen veröffentlicht, nachdem er ein oder zwei sog. „Curse" besucht hat, wird Niemand leugnen, der den Entwicklungsgang einiger Generationen von Medicinern verfolgt hat.

Die Ursache dieser traurigen Erscheinung, welche glücklicher Weise bei uns, in deutschen Ländern, höchstens zur Ueberproduction „vorläufiger Mittheilungen" führt, dürfte ihren Grund wohl nur in der dilettantenhaften Behandlung des Unterrichts in der Histologie haben, wie sie, leider, bei uns noch vielfach üblich ist und durch die Verschmelzung dieses Gegenstandes mit anderen, wie normale und vergleichende Anatomie, bisweilen auch Physiologie, gefördert wird.

Nach 20jähriger Erfahrung in diesem Unterrichtsgegenstande darf ich es mir wohl erlauben, auszusprechen, dass der histologische Unterricht an den meisten Orten noch äusserst mangelhaft organisirt ist und ich begrüsse es deshalb mit grosser Freude, dass man endlich anfängt, besondere Lehrstühle für Histologie zu schaffen, so in Halle, Graz, Prag und wahrscheinlich noch an manchen anderen Hochschulen.

Gestehen wir doch offen, dass es die mangelhafte Technik ist,

welche 90 pCt. unserer Schüler hindert, das Mikroskop als treuesten Rathgeber auch in der praktischen Laufbahn zu verwenden. Ein geflügeltes Wort Virchow's, welches das „mikroskopische Denken" forderte, hat sich zwar reichlich erfüllt und die Jünger Aesculaps sprechen heutzutage von Zellen und Kernen, wie von ganz familiären Dingen; ohne indess, nur zu häufig, sie wirklich aus eigener selbsterworbener Anschauung zu kennen. Daraus resultirt dann wieder ein auffallend zähes Festhalten an dem einmal Gewonnenen, die Unfähigheit weiterer Entwicklung, indem aus Phrasen keine neuen Thatsachen entstehen können. — Andererseits aber findet gerade in der mangelhaften Technik derjenige ein vortreffliches Schutzmittel, welcher sich mit dem Negiren der Befunde Anderer ausschliesslich beschäftigt und nicht gewöhnt ist, an seine eigene Leistung einen kritischen Maassstab zu legen.

Ich habe es daher immer für eine der wichtigsten Pflichten aller derjenigen, welche mit dem Mikroskop arbeiten, gehalten, die technische Benutzung dieses vielfach gefürchteten und in der That vielfach zu fürchtenden Instrumentes zu verbessern. Wenn ich jetzt einige Stunden meiner Ferienmusse für diese Fragen verwende, so sei es mir gestattet, daran zu erinnern, dass es sich für mich nur um eine weitere Fortbildung eines schon vor längerer Zeit ausgesprochenen Gedankens handelt (Arch. f. mikr. Anat. Bd. I.), der seither, wie ich glaube, ziemlich allseitig in der mikroskopischen Technik Verwendung gefunden hat. Die Einschmelzungsmethoden, welche ich damals befürwortete, um kleinere Stücke schnittfähig zu machen, sind, wie ich sehe, fast überall in Gebrauch gezogen und durch Angabe anderer Einschmelzungsmassen vielfach modificirt worden.[1]) Für das Freihandschneiden ziehe ich auch jetzt noch ein nicht zu sprödes Paraffin allem anderen vor, schon weil die Stücke sich beliebig lange in Spiritus aufbewahren lassen. Den damals zu gleichem Zwecke empfohlenen Glycerinleim verwende ich jetzt nur selten, da, wie bemerkt, eine Erhärtung des Stückes in Spiritus oder Chromsäurelösungen nothwendig ist. Diese Mischung dagegen in etwas dünnerer Consistenz, dient mir seit vielen Jahren zum Einschmelzen fertiger Schnittpräparate. Eine sehr schöne derartige Mischung ist käuflich zu haben bei dem Mikroskopiker Wedell in Holstein; ich sah dieselbe in dem Münchener pathologischen Institut

1) Heidenhain lehnte die damals von mir ausgesprochene Annahme, dass er zuerst sich des arabischen Gummi zu ähnlichem Zwecke bedient habe, brieflich ab. Ich weiss in der That nicht, ob diese Einbettungsmethoden schon früher systematisch versucht sind.

in Verwendung. Zur Conservirung derselben empfehle ich ein Campherstück in die Vorrathsmasse einzuschmelzen.[1]) Es verhindert dieser Zusatz auch die bisweilen selbst von gehärteten Objecten ausgehende Gasbildung, durch welche mir eine Anzahl Präparate aus dem Jahre 1866, die in Glycerinleim eingeschmolzen waren, verdorben wurden.

Auch die Imprägnirung von manchen Objecten mit Glyceringummi, wie sie von Rindfleisch namentlich für die Lunge vorgeschlagen wurde, hat sich mir vielfach vortrefflich bewährt, während ich über die Anwendung derselben Mischung zum Einlegen von Schnitten keine Erfahrung habe. Ich sollte meinen, dass hier die Consistenz keine genügende ist und daher die Anwendung festerer Lacke zum Verkitten nicht zu umgehen wäre. Gerade diese letztere Manipulation erfordert aber mehr Zeit und Raum, als Jedermann zu Gebote steht. Ich verwende nach wie vor nur einen dünnen Ueberzug von Damar (in Chloroform gelöst) zur Verkittung der Glycerinleimpräparate und besitze solche, selbst von frischen Objecten gefertigte schon seit vielen Jahren.

Wenn nun durch die Einschmelzungsmethoden auch das Freihandschneiden bedeutend erleichtert ist, so bleibt doch noch als ein weiteres Desiderat die Forderung übrig, durch aufeinanderfolgende Schnitte von genügender Feinheit einen ganzen Theil oder ein Stück eines Organes soweit zu zerlegen, dass eine wirklich vollständige mikroskopische Durchmusterung möglich wird. Ich muss diese Forderung um so mehr betonen, als ich aus eigener Erfahrung weiss, wie trügerische Resultate oft die Untersuchung einzelner weniger Schnitte aus einem Organ ergibt. Namentlich gilt dies für die Untersuchung auf Schistomyceten, bei der es uns schon vorgekommen ist, dass zahlreiche Schnitte negative Resultate ergaben, obwohl der Nachweis dieser Körper schon früher gelungen war. Nicht Jeder hat dann die Ausdauer, in der Untersuchung fortzufahren, und überschätzt man nur zu leicht die Grösse des untersuchten Bezirks, indem man die Grösse der Arbeit bei Anfertigung der Präparate als maassgebend betrachtet.

Es ist aus diesem Grunde schon lange das Bestreben der Mikroskopiker dahin gerichtet gewesen, durch mechanische Mittel der nicht von Jedem zu erreichenden Vollkommenheit der Handarbeit zu Hülfe zu kommen. Das einfachste, jedem Einzelnen zugängliche

---

1) Auch alle Chromsäurepräparate werden bei uns durch Zusatz eines Campherstücks vor dem Verpilzen geschützt.

Mittel hierfür gewährt das von Valentin erfundene Doppelmesser. Gemeinhin werden dieselben, nach französischem und englischem Muster, zu kurz gemacht. Unser Prager Instrumentenmacher, Herr J. Stelzig, fertigte schon früher nach der Angabe von Treitz zweckmässigere an, die indess noch den Fehler hatten, dass, weil sie vorn spitz zulaufen und die Klingen einen breiten Rücken haben, sie hinten zu wenig und vorn zu stark federn. Dadurch wird die Spalte zwischen den Schneiden gegen die Spitze hin enger und klemmt sich hier der Schnitt. Ich lasse deshalb den Klingen auf jeder Seite eine Schneide und in der Mitte der äusseren Fläche eine Rippe geben, die feinen Enden werden abgerundet und federn durch eine leichte Einwärtskrümmung. Die Schneiden sind vollkommen parallel, und können daher auch durch Hin- und Herschieben des Messers Schnitte gewonnen werden.

Trotz dieser Verbesserung möchte ich den Doppelmessern einen beschränkten Wirkungskreis zuweisen. Nimmt man, wie in den Cursen nothwendig, viele Schnitte mittelst derselben von einem Organ oder Präparat, so wird dieses für den weiteren Gebrauch zerstört; andererseits lernt aber auch der Anfänger dabei nicht genügend die Anwendung des unentbehrlichen Rasirmessers.[1]) Vortrefflich dagegen ist das Instrument, um zur ersten Orientirung oder zur Demonstration schnell und sicher 1—2 Schnitte zu gewinnen. Die weitere Untersuchung sollte dann mit anderen Mitteln ausgeführt werden.

Die Anfertigung mikroskopischer Schnitte mittelst Maschinenkraft, für welche wir nun einen Apparat beschreiben wollen, ist zwar vielfach aber doch nur in unvollkommener Weise versucht worden, indem gewöhnlich ein Theil der dabei nothwendigen Arbeit der Hand überlassen wurde, und zwar meistens die Führung des Messers. Wird dieses auch durch Anbringung einer Führungsplatte, auf welcher die Fläche des Messers gleitet, unterstützt, so bedingt doch die Elasticität der Klinge bei wechselndem Druck ein bald tieferes, bald mehr oberflächliches Eingreifen der Schneide in die Masse des Objectes; die feste Führungsplatte ist dabei mehr hinder-

1) Was dieses betrifft, so ist hier nicht der Ort, über die Qualität und Haltung desselben zu reden. Nur soviel sei bemerkt: Für unsere Zwecke eignen sich nur die englischen, welche freilich nicht überall echt zu haben sind. Aber auch das beste Messer versagt seinen Dienst, wenn sein Besitzer es nicht zu behandeln versteht. Abgesehen von der nöthigen sorgfältigen Reinigung nach jedem Schnitt sollte auch jeder Mikroskopirende seinen Abziehstein besitzen und zu gebrauchen wissen. Hierfür wende man sich an einen tüchtigen Schleifer.

lich als förderlich, indem der Vortheil des Freihandschneidens, je nach der Consistenz der verschiedenen Stellen mehr oder weniger Druck anzuwenden, durch dieselbe verloren geht. Ich ziehe daher die einfachen Paraffinklötze und -Cylinder vor, welche gestatten, die Führungsebene je nach der Beschaffenheit des eingeschmolzenen Präparates anzulegen.

Zum Theil wird diesem Uebelstande in dem Gudden'schen Apparat durch eine besondere Construction des Messers abgeholfen, indem dasselbe sehr schwer, mit dickem Rücken, ausgeführt wird. Allein ein solches Messer ist, wenigstens in dem grossen Apparate, den ich allein aus eigenen Versuchen kenne, ein für den Schleifer so schwer zu behandelndes Object, dass hierunter die Benutzbarkeit leidet. Natürlich können durch Uebung auch hier zum grossen Theil die Uebelstände überwunden und ausgezeichnete Präparate hergestellt werden; ob die Schnitte eine solche Feinheit erlangen können, um ohne Anwendung von Aufhellungsmitteln und Färbungen für stärkere Vergrösserungen brauchbar zu werden, möchte ich bezweifeln. Dieses letztere aber muss ich als die Hauptaufgabe für denjenigen bezeichnen, welcher sich die Erforschung der feineren histologischen Veränderungen und namentlich der Verbreitung der Schistomyceten in den Organen zur Aufgabe gestellt hat. Für den letzteren Zweck ist die Erhärtung der Objecte in chromsaurem Kali oder Ammoniak und das Auswässern der Schnitte immer noch das beste; alle Färbungen verdunkeln das Bild und liefern negative Resultate, wo die Körnchen und Stäbchen nicht massenhaft bei einander liegen. Indess will ich nicht verschweigen, dass selbst die Chromsäure auf die zarteren Formen dieser Organismen einen so deletären Einfluss ausübt, dass man dieselben in gewissen Fällen nur in dem frischen, nicht mehr in dem gehärteten Object nachweisen kann. Zum Theil beruht diese schwere Nachweisbarkeit auf einem in der Chromsäure weiter fortschreitenden Theilungs- und Entwicklungsvorgang mancher Organismen, wie dieses schon früher von Lieberkühn für die Psorospermien, neuerdings von mir für die Schistomyceten bei der Hämophilie der Neugeborenen beobachtet wurde. Es ist deshalb für diese letzteren Formen die Anwendung des Alkohols als Erhärtungsmittel vorzuziehen. Vielleicht wäre auch dem genannten Uebelstande durch Beimischung von parasiticiden Stoffen zu den Chromsäurelösungen abzuhelfen oder auch bei experimentellen Arbeiten durch Tödtung der Versuchsthiere durch solche Mittel, unter denen Strychnin sich durch seine rasche und intensive Wirksamkeit vor Allem empfehlen möchte.

Indem ich sonach durch den Gang meiner Arbeiten genöthigt war, höhere Anforderungen an die Leistungsfähigkeit von Schneidemaschinen für mikroskopische Zwecke zu stellen, konnten mir die bisherigen nicht genügen, obwohl sie für die besonderen Zwecke, für welche sie construirt waren, Vorzügliches leisteten. Es schienen mir auf zwei Wegen Verbesserungen erreicht werden zu können, entweder durch eine vollständige Aufhebung der Elasticität der Messerschneide oder durch eine weitere Sicherung der Führung des Messers. Das erstere dachte ich, indem ich von dem Gudden'schen Apparat ausging, durch die Ersetzung des Messers durch eine Art schweren, metallenen Hobels zu erreichen. Damit aber hierbei der Druck der Schneide auf das Präparat verhütet wurde, wäre es nothwendig gewesen, wie bei dem Rasirmesserschneiden, das Messer so zu führen, dass seine Schneide einen sehr spitzen Winkel mit dem vorderen Rande des Schnittes bildet. Hierfür hätte das Messer und der Hobel entweder sehr lang gemacht werden müssen, wodurch die Beweglichkeit erschwert wäre, oder es hätte derselbe im Kreise oder in einer sich verengernden Spirale um und durch das Präparat geführt werden müssen; der Winkel der Schneide mit dem Radius hätte dann nur wenig unter einem rechten betragen dürfen. Man sieht, dass diesen Anforderungen gegenüber bedeutende constructive Schwierigkeiten sich ergeben.

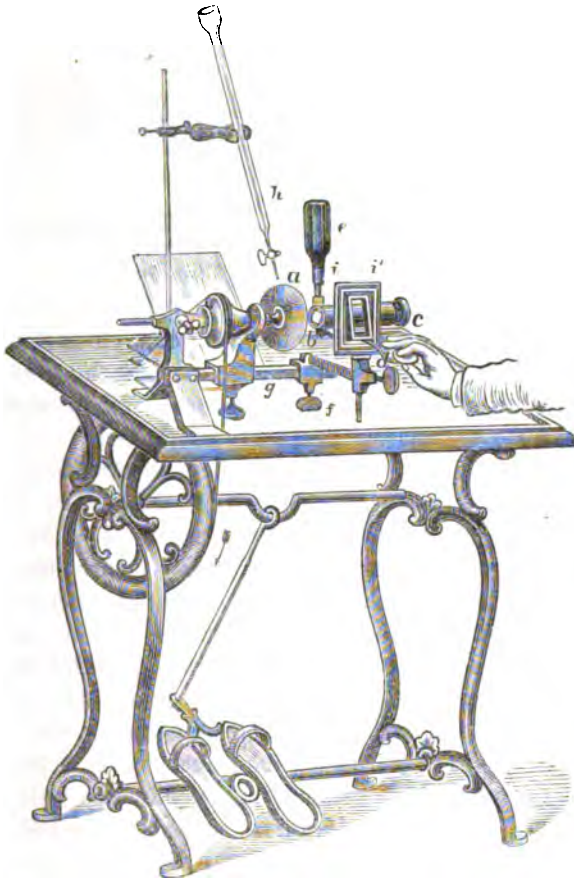
Andererseits erhob sich auch die Frage, ob nicht dieselbe Sicherheit der Messerführung sich erzielen liesse bei gesteigerter Geschwindigkeit des schneidenden Instrumentes und lag es nahe, hierdurch die verschiedene Widerstandsfähigkeit des Objectes oder einzelner Theile desselben auszugleichen und somit eines der wesentlichen Hindernisse der Bildung gleichmässig dicker Schnitte aus ungleichartigen Körpern zu ermöglichen. Herr R. Rothe, unser geschickter Mechaniker und Constructeur, mit dem ich diesen Gegenstand besprach, entschied sich für einen Versuch in der letzteren Richtung, dem die S. 211 abgebildete Schneidemaschine ihre Entstehung verdankt.

Technische Beschreibung.

Die Schneidemaschine hat die Construction einer kleinen Drehbank.

Durch ein Trittbrett, welches von dem vor dem Apparate sitzend Arbeitenden bewegt wird, wird ein 7 Ctm. im Durchmesser haltendes Kreismesser *a* in rotirende Bewegung versetzt; dasselbe ist auf der dem Präparate zugekehrten Seite plan, auf der anderen nach Art der Rasirmesser hohl geschliffen.

Zur Fixirung und Verschiebung des Präparates dient der zwischen



b und *c* liegende hohle Messingcylinder (Mikrometerrohr). In demselben befindet sich ein dicht eingepasster Metallkolben, der durch die Mikrometerschraube *c* vor- und rückwärts bewegt wird und durch welchen das in dem Mikrometerrohr eingefügte Präparat beliebig um sehr geringe Distanzen vorgeschoben werden kann. Der Raum für das Präparat ist 5 Ctm. lang und hat 2½ Ctm. Diameter. Das Mikrometerrohr wird von einer aufgeschnittenen Zwinge gehalten, die durch den Schlüssel *e* zusammengezogen wird. Die Zwinge selbst ist an einem doppelten Spitzengehänge $i\ i^1$ angebracht, durch welches, mit Hülfe des federnden Handgriffes *d*, eine leichte, sichere und vollkommen parallele Verschiebung des Mikrometerrohres nach vor- und rückwärts erreicht wird.

Das Spitzengehänge ruht auf einer Kreuzverschiebung an dem horizontalen Stabe *g* und ist hierdurch in zwei sich kreuzenden Ebenen horizontal verschiebbar.[1)]

1) Preis der Schneidemaschine 85 fl. ö. Währ., mit den angeführten Nebenapparaten 105 fl.

Um die Schneidemaschine auch für andere präparatorische Zwecke verwendbar zu machen, lässt sich das Kreismesser entfernen und können dafür folgende Gegenstände eingeschaltet werden:

1) „Eine Kreissäge zur Anfertigung von Knochenschnitten, für welchen Fall das Mikrometerrohr mit einer Vorrichtung zum Festhalten des Knochens versehen ist.
2) 12 Stück Bohrer von verschiedener Grösse.
3) ein Kreisschleifstein.
4) diverse mit verschiedenem Schmiergelpapier überzogene Holzscheiben für Knochenschliffe."

Nachdem der Apparat sich mir während eines Semesters und den verschiedensten Objecten gegenüber als brauchbar erwiesen hat, will ich noch diejenigen Methoden angeben, welche sich bei seiner Anwendung als zweckmässig herausgestellt haben.

Zunächst zeigte sich, dass bei der bedeutenden Geschwindigkeit, mit welcher das Kreismesser sich bewegt, eine besonders feste Fixirung des Objectes in dem Mikrometerrohre *bc* nicht nothwendig ist. Es genügt vollkommen, die vier- oder mehrkantig zugeschnittenen Stücke durch Einschieben passend geformter Schnitte von Kartoffeln oder Rüben zwischen ihre Oberfläche und der Rohrwand zu fixiren. Ausserdem muss aber wohl darauf geachtet werden, dass die Unterfläche des Stückes dem Stempel glatt aufliegt, damit dasselbe gleichmässig mit dem letzteren vorgeschoben wird. Auf diese Weise lassen sich mit geringer Mühe auch unregelmässig geformte Stücke von Organen, z. B. schmal zulaufende Lungenlappen in die Röhre einfügen und ist nur darauf zu sehen, dass alle Theile des Objectes und der Füllmasse unter dem gleichen Drucke stehen, so dass diese letztere bei dem Verschieben weder vorquillt, noch zurückbleibt. Voraussichtlich werden sich noch andere Pflanzenstoffe ebenso gut oder besser zur Fixirung der Objecte im Mikrometerrohr eignen, doch empfehlen sich die benutzten durch ihre leichte Beschaffung, auch im Winter. Die amylumreichen Kartoffeln haben den Nachtheil, dass die Präparate mit Amylumkörnchen überschwemmt werden, welche indess unschwer durch Schlemmen und Abspülen entfernt werden können.

Gegenüber den Einschmelzmethoden besitzt diese Art der Fixation den grossen Vortheil der schnellen Herstellbarkeit; dass sie mit gehöriger Beobachtung der Consistenz- und Formverhältnisse des zu zerlegenden Objectes ausgeführt werden muss, versteht sich von selbst. Für die gewaltige Reibung, welche durch die schnelle Rotation des Messers hervorgebracht wird, sind die gebräuchlichen

Einschmelzmassen entweder zu hart (Paraffin) oder sie verschmieren das Messer (Wachs- und Talgmischungen, Seifemassen oder Combinationen von Fett und Eiweiss). Auch hierfür habe ich die Leimglycerinmasse am zweckmässigsten gefunden, nur schrumpft sie leider etwas in der Erhärtungsflüssigkeit und muss dann in dem Rohre durch Einschieben von Kartoffelschnitten fixirt werden. Sehr vortrefflich ist dieselbe zur Verdickung dünner Theile zu verwenden, wie z. B. der Aortenklappen, welche in ihrer natürlichen Lage in Schnitte zerlegt werden sollen. Man schneidet die gehärtete Leimmasse knapp um das eingeschmolzene Object fort und füllt das Rohr mit Kartoffelschnitten.

Ist das Object in dieser Weise in dem Mikrometerrohre fixirt, so wird das letztere mit dem Schraubenschlüssel *e* in der federnden Hülse befestigt, welche sich an dem horizontalen Stabe der Führungsvorrichtung befindet, und dem Stabe *g* parallel gestellt; alsdann die ganze Führungsvorrichtung mittelst der Hülse *f* auf dem Stabe *g* soweit nach links hingeschoben, dass der freie Rand des Mikrometerrohres nur einen ganz geringen Abstand von der freien Fläche des Kreismessers hat. Der Parallelismus der beiden Ebenen wird durch vorsichtige Verschiebung der Führung an dem elastischen Handgriffe *d* geprüft; nachdem derselbe genau geregelt und der Schraubenschlüssel fest angezogen ist, wird der letztere entfernt.

Ausserdem ist noch die Höhe zu berücksichtigen, in welcher das Object dem Kreismesser entgegengeführt werden soll. Indem das letztere an der Seite des Arbeitenden von oben nach unten gedreht wird, muss das Object in dem oberen Quadranten dieser Seite von der Schneide getroffen und in einem möglichst kleinen Sehnenbogen am Kreismesser vorübergeführt werden. Für das gleiche Messer und Rohr bleibt diese Stellung stets dieselbe.

Um das Kreismesser feucht zu erhalten und dadurch die Reibung am Object zu verringern, träufele ich aus der Burette *h* verdünnten Alkohol auf die Schneide, so dass jeder Tropfen beide Seiten benetzt. Man muss den Tropfenfall mittelst des Hahnes der Burette so reguliren, dass nichts von der Flüssigkeit abspritzt; der Ueberschuss träufelt dann von dem unteren Rande des Messers in eine untergesetzte Glasschale, in welche auch die fertigen Schnitte hineingelangen.

Was endlich das Auffangen der Schnitte betrifft, so bietet dies geringere Schwierigkeiten dar, als ich ursprünglich voraussetzte. Entweder fallen dieselben ohne Weiteres in die Glasschale, welche unter dem Kreismesser steht, oder sie werden weiter mit fortge-

rissen und gewöhnlich von der Glasplatte aufgefangen, welche an den Burettenhalter angelehnt ist; bei noch grösserer Umdrehungsgeschwindigkeit können sie natürlich auch bis zu dem Arbeitenden zurückgeschleudert werden. Trotz dieser heftigen Bewegungen wird der Schnitt dabei nicht zerrissen, auch wenn er die äusserste Feinheit besitzt.

Obwohl nun durch die Regelung der Umdrehungsgeschwindigkeit des Messers die Stelle ziemlich genau bestimmt werden kann, wohin die Schnitte gelangen sollen, ist es doch zweckmässiger, sie vor dem Fortgeschleudertwerden von dem Messer abzunehmen, was mit einem breiten Haarpinsel, den man, mit Alkohol befeuchtet, unterhalb des zu schneidenden Objectes an die linke Seite des Kreismessers anlegt, leicht geschehen kann; die Schnitte werden durch Eintauchen in die Flüssigkeit vom Pinsel entfernt. In manchen Fällen habe ich auch die Schnitte nicht ganz durch das Object geführt, sondern durch einen schmalen Streifen desselben in Zusammenhang gelassen; um dies zu erreichen, dient eine durch eine Schraube feststellbare Hülse, welche auf dem festen Horizontalstabe des Führungsapparates (bei *b*) angebracht werden kann. Im Allgemeinen dürfte es aber zweckmässiger sein, jeden Schnitt getrennt aufzufangen und die einzelnen, wenn man die Reihenfolge sichern will, in eine dünne Flüssigkeitsschicht nebeneinander einzulegen. Führt dieses ein Gehülfe aus und benutzt man Leimglycerinlösung zum Einlegen der Schnitte, die dann mit einem Deckglase zugedeckt werden, so kann man in allerkürzester Zeit kleinere Objecte, wie etwa Geschwülstchen, vollständig in fertige mikroskopische Präparate verwandeln.

Ist das Object in der Mikrometerröhre befestigt und diese richtig eingestellt, so erfordert jeder Schnitt vier Tempos:

1) Zurückziehen der Führung (*d*) mit der linken Hand und

2) Drehung der Mikrometerschraube um 0,1—0,15 des Umfanges des getheilten Knopfes (*c*). Da die Höhe der Schraubenwindung unserer Apparate = 0,5 Mm. ist, so wird dadurch der Schnitt eine Dicke von 0,05—0,075 Mm. erhalten;

3) geht die l. Hand, welche den Pinsel trägt, mit diesem an das Kreismesser, während

4) die r. Hand *d* erfasst und das Rohr mit dem Object vorwärts schiebt und zwar muss dieses ruhig, schnell und gleichmässig geschehen; dann ist die Adhärenz der abgeschnittenen Scheibe an der Fläche des Messers eine so geringe, dass sie weder zusammen-

gerollt noch zerrissen wird, sondern vollständig glatt auf den Pinsel zu liegen kommt.

Mögen diese Bemerkungen genügen, um den Fachgenossen einen Apparat zu empfehlen, der sicherlich dazu beitragen kann, die mikroskopische Untersuchung zu erleichtern und gründlicher zu machen, indem man mittelst desselben grössere Theile vollständig der mikroskopischen Untersuchung mit den stärksten Systemen zugänglich machen kann. So habe ich mich u. A. in diesem Sommersemester an vier Herzklappen mit endocarditischen Veränderungen verschiedenen Grades von der constanten Anwesenheit der Monadinen in einer schmalen Zone überzeugt, welche an den Stellen frischerer Auflagerung in den oberflächlichsten Fibrinlagen vorhanden sind. Bei der Behandlung mit dem Rasirmesser können diese Schichten, welche nur sehr locker aufliegen, leicht verloren gehen oder es kann vorkommen, dass man gerade nur diejenigen Stellen untersucht, welche zufällig davon frei geblieben sind. Mancher freilich würde dann sagen, es sei doch unbegreiflich, dass er gerade immer so unglücklich sein sollte, die freien Stellen zu treffen; gerade wie mancher Schütze, der immer vorbeischiesst und lieber alles Andere, als sich selbst anklagt.

Aarburg, 25. August 1876.

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

14.

Beiträge zur Pharmakologie des Camphers.

Von

Carl Wiedemann.

Es lässt sich annehmen, dass ein Stoff mit so hervorstechenden äusseren Eigenschaften, wie der Campher (Japancampher) in seinem Vaterlande schon in den frühesten Zeiten als Arzneimittel eine Rolle gespielt haben muss. Doch ist bis jetzt darüber noch wenig zu Tage gefördert worden. Auch hätte es nur ein rein culturhistorisches Interesse, die Literatur der Chinesen und Indier in dieser Richtung zu durchforschen. Die spätere Geschichte des Camphers, nachdem er im 6. Jahrhundert durch die Araber nach Europa gelangt war und um die Zeit von Aetius [1]) bereits gegen verschiedene Leiden empfohlen wurde, hat auch lediglich in dieser Richtung ihre Bedeutung.

Erst im vorigen Jahrhundert sind die Wirkungen des Camphers, insbesondere auf den Menschen, theils durch directe Versuche, theils durch zufällig beobachtete Vergiftungen eingehender studirt und die Symptome, welche namentlich grosse Campherdosen hervorzurufen im Stande sind, festgestellt und erörtert worden. In diesem Jahrhundert ist in Betreff der allgemeinen Symptomatologie kaum etwas Neues hinzugefügt und ausser einer grossen Reihe von Campher-vergiftungen, welche die früher gemachten Erfahrungen noch weiter bestätigen und füglich zum grössten Theil übergangen werden können, nur noch die Arbeit von Jörg [2]) und die Selbstversuche von Pur-

---

1) Aëtii tetrabiblos i. e. libri universales quator, per Jan. Coronarium latine conscripti. Basil. 1549. Serm. 12. pag. 343.

2) Mater. z. künft. Arzneim. Jena 1827. S. 230—73. (Vgl. Frank Magazin Bd. IV. S. 482.)

kinje[1]), Scudery[2]) u. A. in der Literatur als beachtenswerth zu bezeichnen. Hieran schliessen sich zahlreiche Thierversuche.

Diese Experimente und Beobachtungen lieferten den directen Hinweis, dass es sich betreffs der wesentlichen Wirkungen des Camphers um eine Alteration verschiedener Functionen des Gehirnes und der Med. oblong. handele.

In Bezug auf die specielle Symptomatologie der Campherwirkung verweise ich auf die Arbeiten von Alexander[3]), Jörg (l. c.), Trousseau und Pidoux[4]), Wold. Hoffmann[5]), Husemann[6]). Die Resultate meiner Versuche stimmen in dieser Richtung im Wesentlichen mit den Beobachtungen genannter Autoren überein.

I. Wirkung des Camphers auf das Nervensystem.

Unter den Symptomen intensiver Campherwirkung **am Säugethiere** sind, alter Erfahrung gemäss, die Convulsionen in erster Linie zu nennen. Diese Convulsionen, welche man mit Recht als epileptiforme bezeichnen kann, indem sie die Charakteristica epileptischer Zustände vortäuschen, sind durch zeitliche Intervalle, während welcher sich der Körper mehr oder weniger in Ruhe befindet, von einander getrennt. Die Frequenz solcher Anfälle hängt von der Grösse der Gabe ab und bei letalem Ausgange pflegt der Tod der Thiere auf der Höhe des Anfalles einzutreten.

Betreffs des specielleren Verhaltens dieser Convulsionen, wie sie sich an Säugethieren darstellen, verweise ich auf die Arbeit von Wold. Hoffmann (l. c.), indem meine Beobachtungen mit den Resultaten seiner Versuche vollständig übereinstimmen.

Das ganze Bild der Convulsionen, insbesondere ihre Rhythmik, lässt es von vornherein als wahrscheinlich erscheinen, dass der Campher die Med. oblong. resp. das in derselben gelegene Krampfcentrum in Erregung versetzt und dadurch zur directen Veranlassung der Krampfzustände wird. Dass das Rückenmark sich dabei direct nicht betheiligt, ergibt sich aus folgendem, von mir wiederholt an Kaninchen angestellten Experiment: es bleiben nach Trennung der

1) N. Bresl. Sammlung aus dem Gebiete der Heilkunde. 1829. Bd. I. S. 428 ff.

2) Annali univ. di Med. XXXVI. pag. 106. Ging. 1829. (Vgl. Büchner's Repertorium S. 103 ff. 1830.)

3) Med. Vers. u. Erfahr. Leipzig 1773. S. 96. (Uebersetzung.)

4) Traité de Therap. et de Mat. med. Tom. II. p. 211 sqq. 1847.

5) Beiträge zur Kenntniss der physiol. Wirkung der Carbolsäure und des Camphers. Dissert. Dorpat 1866. (Vgl. Pharm. Jahresb. 1867. S. 491.)

6) Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. Berlin 1874. Bd. I. S. 964.

Med. oblong. vom Rückenmark und Einleitung der künstlichen Respiration, trotz einer Gabe von 5 Grm. Campher die Convulsionen aus. — Es galt ferner die Frage zu erörtern, wie weit die Med. oblong. durch den Campher eine directe Erregung erfährt, oder wie weit die Möglichkeit vorliegt, dass von anderen Bahnen her auf reflectorischem Wege Reize derselben zugeführt werden. — Indessen stellen sich der Erledigung dieser Frage auf experimentellem Wege unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen.

Eine besondere Beachtung verdient die sowohl an Menschen, wie an Thieren von mehreren Autoren[1]) beobachtete Alteration der psychischen Functionen, wie Ideenflucht, Irrereden, Hallucinationen diverser Art, ferner die verschiedensten subjectiven Empfindungen, wie Ameisenkriechen, Schwindel, endlich die Erscheinung unzweckmässiger Bewegungen. Bei der Verwerthung dieser Symptome für die Kenntniss der durch den Campher hervorgerufenen Krankheitserscheinungen werden wir zunächst an cerebrale Reizzustände zu denken haben, welche das mannigfaltige Bild einer entwickelten psychischen Alteration zur Erscheinung kommen lassen.

Damit scheint, abgesehen von der Veränderung specieller Centren in der Med. oblong., auf die wir später zurückkommen werden, die Wirkung des Camphers auf das Nervensystem der Säugethiere abgeschlossen zu sein. Meist tritt nach Darreichung grösster Gaben und den in deren Folge eintretenden intensiven epileptiformen Anfällen, wenigstens bei Hunden, auf welche sich im Wesentlichen die von mir gemachten Erfahrungen beziehen, in kurzer Zeit völlige Erholung ein. Der Tod scheint von einer nachfolgenden Lähmung der anfänglich gereizten Theile abzuhängen. Wie weit dabei eine directe Einwirkung des Camphers auf das Respirationscentrum stattgefunden, lässt sich wegen der Convulsionen nicht mit Sicherheit entscheiden. — Besondere Versuche zur Klärung dieser Frage wurden von mir nicht unternommen.

Anders als bei Säugethieren gestaltet sich die Campherwirkung **an Fröschen.**

Die Convulsionen, welche grosse Camphergaben bei Säugethieren stets hervorrufen, bleiben an Winterfröschen vollständig aus. Setzt man nämlich einen Winterfrosch unter eine Glocke, an deren Wänden Campher durch Verdunsten einer ätherischen Lösung in feinvertheiltem Zustande zurückgeblieben ist, so beobachtet man zunächst eine grosse Unruhe der Versuchsthiere, allmählich werden

1) Wold. Hoffmann, Alexander l. c.

dann die willkürlichen Bewegungen immer träger und langsamer, sie erscheinen gleichsam ungeschickter; der Frosch fällt häufig beim Hinaufspringen an der Glocke, anstatt auf die Beine, auf den Rücken, es macht ihm grosse Schwierigkeiten sich wieder umzudrehen, — endlich tritt allgemeine Paralyse ein. Bei Sommerfröschen gestaltet sich das Bild ganz ähnlich, nur mit dem Unterschiede, dass man bei ihnen Anklänge an Convulsionen wahrzunehmen im Stande ist. Reizt man nämlich einen der Campherwirkung ausgesetzten Sommerfrosch kurz vor Eintritt allgemeiner Lähmung mechanisch an Kopf oder Rücken, so stellt sich in kürzester Zeit eine krampfartige Streckung, vorherrschend der hinteren Extremitäten ein, ähnlich wie sie kurz vor Ausbruch von Convulsionen bei Application anderer Krampfgifte aufzutreten pflegt. Zum Ausbruche allgemeiner Convulsionen kommt es jedoch nicht.

Ein besonderes charakteristisches Verhalten zeigen die Reflexbewegungen der Frösche nach Camphergebrauch. Setzt man einen unter der Campherglocke befindlichen Frosch einer mechanischen Irritation aus, so treten mit grösster Regelmässigkeit, erst nach dem Verstreichen einiger Zeit Reflexbewegungen ein, die ausnahmslos eine bedeutende Intensität zeigen. Ja die Reflexe werden selbst zu einer Zeit, wo die willkürlichen Bewegungen nur noch sehr langsam von statten gehen, mit grosser Energie ausgelöst. Erst sehr spät, wenn die Lähmungserscheinungen bedeutend überwiegen, hören auch die Reflexbewegungen auf.

Das hervorragendste Symptom der stärkeren Campherwirkung an Fröschen ist somit die allgemeine Paralyse und es fragt sich nur, wodurch dieselbe bedingt und wie weit sie mit dem Ausbleiben der Krämpfe an Fröschen in Zusammenhang zu bringen ist?

Um dieses festzustellen, unternahm ich folgende Versuche. Ein Frosch wurde so lange unter der Campherglocke gehalten, bis vollständige Paralyse eingetreten war. Nach Herausnahme reagirte das Thier weder auf mechanische, noch auf chemische Reize, dagegen zeigte es gegen den elektrischen Strom folgendes Verhalten. Setzte ich die beiden Elektroden an die Gegend der Med. oblong., so erfolgten nur schwache Bewegungen der vorderen Extremitäten, bei Application derselben an tiefere Regionen der Med. spinal. zeigten sich nur schwache Zuckungen an den Hinterbeinen. Nach wiederholter Application des Stromes hörte nicht selten jede Reaction von Seiten des Thieres auf.

Diese Erscheinung bedurfte nun einer weiteren Klärung. Zu diesem Behufe wurde folgender Versuch von mir zu wiederholten

Malen angestellt: ich legte den Nerv. ischiad. eines vollständig unter der Campherglocke paralysirten Frosches frei und verwandte zunächst schwache, sodann stärkere elektrische Ströme zu seiner Reizung. Es hatte dieses Verfahren zuerst nur einige schwache Zuckungen der Muskelfasern zur Folge. Brachte ich dagegen den Strom direct mit dem Muskel in Contact, so erfolgten selbst auf schwache Ströme deutliche Contractionen. Dieses Verhalten der nervösen und muskulösen Elemente nach eingetretener Campherwirkung bietet uns ein vollständiges Analogon zu der Curarewirkung. Auch für den Campher konnte ich durch eben genannten Versuch eine specifisch lähmende Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven constatiren, während die Muskelfasern ihre Contractionsfähigkeit vollständig bewahrt zu haben schienen.

Mit dieser Thatsache schien das causale Moment für das Ausbleiben der Krämpfe auf den ersten Blick gegeben zu sein. Um aber weitere Anhaltspunkte für die Entscheidung dieser Frage zu gewinnen, erwuchs zunächst die Aufgabe, das Verhalten des Rückenmarks einer eingehenden Prüfung zu unterziehen.

Diesem Zwecke schien mir die folgende bekannte Anordnung des Experimentes am besten zu entsprechen. Nachdem ich den Nerv. ischiad. eines auf das Brett gespannten Frosches sorgfältigst freigelegt, trennte ich die entsprechende hintere Extremität vom Rumpfe in der Weise, dass sie nur durch den präparirten Nerv. ischiad. mit dem letzteren in Verbindung blieb. Darauf wurde der Frosch unter die Campherglocke gebracht und zwar so, dass die abgetrennte Extremität ausserhalb der Glocke liegen blieb. Um aber das abgetrennte Glied vor der eventuellen Einwirkung von Campherdämpfen zu schützen und um den Nerv lebensfähig zu erhalten, wurden beide mit reichlichen Lagen feuchten Fliespapieres umgeben. Nach Verlauf von einer Stunde war der Frosch in den meisten Fällen vollständig gelähmt. Zunächst wurde nun der Nerv. ischiad. des abgetrennten Beines auf seine Reizbarkeit geprüft. Es zeigte sich ausnahmslos, dass letztere vollständig erhalten war, da selbst ganz schwache Ströme Zuckungen auszulösen im Stande waren. Ein Vergleich mit dem nachträglich freigelegten Nerv. ischiad. der anderen Seite ergab den fast vollständigen Verlust seiner Reizbarkeit, indem er nur anfangs einige wenige Male auf den elektrischen Reiz reagirte, während später selbst bei starken Strömen jede Muskelcontraction ausblieb. Setzte man nun beide Elektroden an das Rückenmark, so blieb, trotz starker Ströme, die in oben angege-

bener Weise abgetrennte, nur mittelst des Nerv. ischiad. mit dem Körper in Verband stehende Extremität vollständig in Ruhe.

Dieses Verhalten des Beines, welches vor der Camphereinwirkung verschont blieb, berechtigt zu dem Schlusse, dass die Längsleitung im Rückenmark durch den Campher geschädigt oder unterbrochen werde. Es war ja die Integrität der motorischen Nerven und der Muskeln der abgetrennten Extremität vollständig erhalten und dennoch zeigte dieselbe nach heftiger Reizung des Rückenmarks mittelst der Elektroden nicht die geringste Contraction.

Die nächste Frage musste sodann das Verhalten der Querleitung nach eingetretener Campherwirkung sein. Zu dieser Reihe von Versuchen benutzte ich gleichfalls in der oben angegebenen Weise behandelte Versuchsthiere. Es wurde das mit dem Körper noch im Zusammenhang stehende Bein sowohl auf elektrischem, wie auch auf chemischem und mechanischem Wege gereizt. In Voraussetzung, dass die Querleitung des Rückenmarks nicht unterbrochen, musste mit Bestimmtheit nach der intensiven Reizung der mit dem Rumpf in Zusammenhang stehenden Extremität, eine ausgiebige Reflexbewegung des ausserhalb der Campherglocke befindlichen, bis auf den Nerv. ischiad. abgetrennten Gliedes erwartet werden. — Indessen blieb auch jetzt jede Reaction des der Camphereinwirkung entzogenen Beines nach Anwendung der stärksten Reize aus. Nach dem Eintritt der völligen Lähmung des Frosches ist also auch die Querleitung im Rückenmark aufgehoben.

Diese frühzeitig eintretende Lähmung des Rückenmarks und der Endigungen der motorischen Nerven an Fröschen gibt eine genügende Erklärung ab für das Ausbleiben der Convulsionen, die nur an Sommerfröschen in ganz rudimentärer Form zur Beobachtung kommen. Man kann annehmen, dass die Rückenmarksfunctionen, namentlich auch das Leitungsvermögen gelähmt werden, bevor der Campher seine volle Wirkung auf das verlängerte Mark entfaltet hat, während bei Säugethieren das letztere in erster Reihe afficirt wird. Zu einer Rückenmarkslähmung kommt es bei diesen auch bei der stärksten Campherwirkung nicht. Einerseits gehen die Thiere an den Folgen der Convulsionen zu Grunde, bevor eine Wirkung auf das Rückenmark zur Wahrnehmung kommt, und andererseits erfährt der Campher, wie später angegeben werden soll, im Organismus rasch eine Umwandlung in ein unwirksames Product, so dass es zuweilen selbst schwer ist, an Hunden bei der Application des Camphers in den Magen Convulsionen hervorzurufen.

Bei Fröschen dagegen gehen von der Haut aus leicht die zur Entfaltung der vollen Wirkungen erforderlichen Camphermengen in den Körper über.

II. Wirkung des Camphers auf die Kreislaufsorgane.

Legt man einem **Frosch** das Herz bloss und injicirt ihm eine Campheremulsion in einen Lymphsack, so tritt schon in kurzer Zeit eine deutliche Verlangsamung der Herzschläge ein, während das Herz scheinbar kräftigere Contractionen ausführt und bei jeder Diastole sich strotzend mit Blut füllt. Diese Beobachtung ist schon im Jahre 1870 von Heubner[1]) gemacht und neuerdings von Harnack und Witkowsky[2]) bestätigt worden. Auch haben es Letztere durch ihre Untersuchungen sehr wahrscheinlich gemacht, dass der Campher den Herzmuskel direct in Erregung versetzt, da weder Muscarin, noch Vagus- oder Sinusreizung einen Herzstillstand hervorzubringen im Stande sind, während wohl eine Verlangsamung der Herzschläge dadurch zu Wege gebracht werden kann.

Wenn nun der Campher als directer Reiz auf den Herzmuskel wirken soll, so musste, ähnlich wie es Harnack und Witkowsky für das Physostigmin dargethan haben, der durch Muscarin hervorgerufene und durch Campher aufgehobene Herzstillstand, sich in kurzer Zeit wieder einstellen, wenn man auf den Herzmuskel eines der vielen muskellähmenden Gifte einwirken lässt. Andererseits aber musste der wieder eingetretene Herzstillstand durch Atropin vollständig aufgehoben werden. Eine Reihe nach dieser Anordnung von mir angestellter Versuche, wobei als muskellähmendes Gift das weinsaure Kupferoxyd-Natron angewandt wurde, ergaben das erwartete Resultat und bestätigten den von Harnack und Witkowsky gemachten Schluss, dass der Campher als directes Reizmittel auf den Herzmuskel wirke.

Vielfache manometrische Versuche, die ich an **Säugethieren** angestellt, zeigten mir die energische Wirkung des Camphers auf die Circulation, indem ich nach grösseren Gaben zugleich mit dem Auftreten von Krämpfen auch eine bedeutende Blutdrucksteigerung constatiren konnte. Die Drucksteigerung, welche theils durch die krampfhafte Contraction aller Skeletmuskeln, theils durch Sistirung der Respiration während der Convulsionen bedingt wird, liess sich an curarisirten Thieren unter Anwendung der künstlichen

1) Arch. f. Heilkunde. 1870. Bd. XI. S. 334.
2) Dieses Archiv. 1876. Bd. V. Heft 6. S. 427. ff.

Respiration ausschliessen. Es blieb auch bei dieser Versuchsreihe die Blutdrucksteigerung bestehen und zwar zeigte dabei die Curve genau dieselben äusseren Eigenthümlichkeiten, wie die an nichtcurarisirten Thieren, d. h. es stieg der bis dahin unveränderte Blutdruck plötzlich auf eine bedeutende Höhe, um, nachdem er langsam abgefallen, auf der früheren Höhe zu verweilen, bis nach verschieden langer Zeit eine ähnliche Blutdrucksteigerung sich wiederholte.

Diese in unregelmässigen Intervallen wiederkehrende Blutdrucksteigerung hat mit den sog. Traube-Haering'schen Blutcurven nichts gemein, indem für die letzteren das regelmässige rhythmische wellenförmige Steigen und Fallen charakteristisch ist, während bei den Camphercurven die Erhebungen in unregelmässigen Perioden der normalen Druckcurve gleichsam aufgesetzt werden.

In der bisherigen Literatur über den Campher findet sich nur bei Heubner (l. c.) eine kurze Angabe über manometrische Versuche, die er an Warmblütern angestellt. Die negativen Resultate, welche er dabei erhalten, sind durch die kleinen Gaben, mit denen er operirte, zu erklären. Er gebrauchte zu den Injectionen Campher in wässriger Lösung (1 : 1000). Nur einmal injicirte er auch grössere Mengen, 0,03 — 0,3 Campher in die Venen, doch waren gerade dieses Mal, nach seiner Angabe, noch Campherpartikelchen im Wasser suspendirt, so dass auch dieser Versuch nicht recht verwerthet werden kann.

Eine Versuchsreihe, welche ich, zum Zwecke der Entscheidung der in Rede stehenden Frage über das Verhalten des Blutdruckes, an curarisirten Thieren ausführte, theile ich in Folgendem mit:

I. Versuch. Mittelgrosse Katze. Es wird die Tracheotomie gemacht, die rechte Carotis freigelegt und eine Canüle in dieselbe eingebunden. Die linke Vena jugul. wird ebenfalls freigelegt und in dieselbe Curare injicirt. Es wird die künstliche Respiration eingeleitet. — Der Oesophagus wird herauspräparirt und eine Schlundsonde in demselben eingebunden.

Zeit.	Mitteldruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Secunden	142	34	
0 „ 20 „	134½	28½	
0 „ 30 „ [1])	—	—	1) Die Respiration wird unterbrochen.
1 „ 40 „ [2])	194	35	2) Das Maximum der Blutdrucksteigerung während der Respirationsunterbrechung. Es wird jetzt künstliche Respiration wieder eingeleitet.

Zeit.	Mitteldruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
6 Minuten 50 Secunden	126½	34	
7 „ 0 „	125	34½	
7 „ 10 „	126½	34½	
7 „ 20 „ [3])	126	34½	3) Beginn der Campherinjection 1,5 Grm. Campher als Emulsion.
7 „ 30 „	127	35	
7 „ 40 „ [4])	127	36	4) Die Campherinjection vollendet.
11 „ 50 „	128	35½	
14 „ 0 „	134	36	
17 „ 10 „	132	35½	
20 „ 20 „	130	36½	
24 „ 0 „	128	35	
37 „ 10 „	122	27½	
38 „ 20 „	120	28	
40 „ 30 „	111	28	
41 „ 10 „	120	29	
41 „ 20 „ [5])	**172**	31	5) Maximum der Blutdrucksteigerung.
41 „ 30 „	138	30	
41 „ 40 „	143	30	
41 „ 50 „	127½	30	
42 „ 0 „	117	29	

In den nächsten 45 Minuten wiederholten sich gleiche Blutdrucksteigerungen noch 7 mal, doch fallen die einzelnen Erhöhungen entsprechend dem allmählichen Sinken des mittleren Blutdruckes nicht mehr so hoch aus, wie im Anfange des Versuches.

Um 6 h. 3 m. wurde derselbe Versuch, nachdem die beiden Vagi durchschnitten, fortgesetzt.

Zeit.	Mitteldruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
0 Minuten 10 Secunden	102	24	
2 „ 50 „	98½	23	
7 „ 30 „	80	20½	Die periodische Blutdrucksteigerung bleibt hier aus.
10 „ 40 „	67½	19	
13 „ 50 „	74	21	
17 „ 30 „	46	18½	
22 „ 40 „	38	16	

II. Versuch. Mittelgrosse Katze. Es wird ebenso wie bei dem vorhergehenden Versuche verfahren.

Zeit.	Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Secunden	132	36	
0 „ 30 „	135	36	
4 „ 40 „ [1])	135	36	1) Es wird die Respiration unterbrochen.

Zeit.	Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
4 Minuten 50 Secunden	143	35	
7 „ 10 „ 2)	230	30	2) Das Maximum der Blutdrucksteigerung während der Respirationsunterbrechung. Es wird wieder die künstliche Respiration eingeleitet.
18 „ 50 „	114½	38	
21 „ 30 „ 3)	78½	38	3) Es werden 2 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
33 „ 40 „	89½	33	
34 „ 50 „	105	33	
35 „ 30 „	119½	32	
35 „ 40 „	132	33	
35 „ 50 „	129	33	
36 „ 0 „	126	32½	
37 „ 20 „	123½	31	
39 „ 0 „	94	30	
41 „ 50 „	91	29½	
43 „ 0 „	94½	28½	
49 „ 40 „	91	27½	
54 „ 20 „	110	29	
54 „ 30 „ 4)	**150**	30	4) Maximum der Blutdrucksteigerung.
54 „ 40 „	140	30	
56 „ 20 „	129½	30	
57 „ 0 „	116	28	
57 „ 40 „	95½	27	
59 „ 50 „	98	27½	
60 „ 30 „	—	—	
60 „ 40 „ 5)	**181**	32	5) Maximum einer zweiten Blutdrucksteigerung.
60 „ 50 „	174	32½	
61 „ 20 „	165	31½	
61 „ 30 „	—	—	
61 „ 40 „	156	32	
62 „ 0 „	129	31	
63 „ 40 „	117	28½	
65 „ 50 „	109	29½	
74 „ 0 „	101	29	
82 „ 10 „	94	28	

Der Versuch wurde hier abgebrochen.

III. Versuch. Grosse Katze. Dasselbe Verfahren wie in den vorhergehenden Versuchen.

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
0 Minuten 10 Secunden	150	31½	
2 „ 20 „ 1)	140	32	1) Es werden dem Versuchsthier 2 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
6 „ 30 „	138	30	
15 „ 40 „	131	33	
16 „ 50 „	132	38½	

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
19 Minuten 0 Secunden [2])	**174**	38½	2) Maximum der Blutdrucksteigerung.
19 " 10 "	150	38	
24 " 20 " [3])	128	31½	3) Es werden noch 2 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
30 " 30 "	142½	36½	
34 " 40 "	159	35	
34 " 50 "	—	—	
35 " 0 "	—	—	
35 " 10 "	146	34	
37 " 20 "	138	28½	
40 " 30 " [4])	**167** } [5])	—	4) Maximum einer zweiten Blutdrucksteigerung.
40 " 40 "	159 } [5])	—	
40 " 50 "	155 } [5])	—	5) Tetanusartiger Zustand des vasomotorischen Centrums. Puls unzählbar.
41 " 0 "	160 } [5])	—	
41 " 10 "	163 } [5])	—	
46 " 20 " [6])	—	—	6) Beide Vagi durchschnitten.
54 " 30 "	170	37½	
58 " 0 "	159	36	
63 " 10 "	150	36	
67 " 20 "	141	36	

Hier gab ich den Versuch auf.

In den mitgetheilten Versuchen tritt ausnahmslos auch bei völliger Ausschliessung allgemeiner krampfhafter Zustände eine bedeutende Blutdrucksteigerung ein, die indessen gegen jene zurücksteht, welche bei völliger Unterbrechung der Respiration erhalten wurde (Versuch I und II). Es fragt sich nun, was die eigentliche Ursache dieser periodischen Blutdrucksteigerung ist? Sollen wir dieselbe auf eine verstärkte Herzthätigkeit durch directe Reizung des Herzmuskels beziehen, oder übt vielleicht der Campher, ähnlich wie auf das Krampfcentrum auch auf das vasomotorische Nervencentrum einen Reiz aus, so dass es sich um einen, den allgemeinen Convulsionen entsprechenden Krampf der Gefässe handeln würde. Um dieses zu entscheiden, experimentirte ich an Kaninchen, denen ich die Med. oblong. vom Rückenmark abtrennte. Bei diesen Versuchen stellte sich keine Steigerung, sondern eine continuirliche langsame Abnahme des Blutdrucks heraus, wie sie nach Rückenmarksdurchschneidung vorzukommen pflegt, und zwar fiel derselbe nach der Campherinjection (5 Grm.) bei dem einen Kaninchen im Laufe von ca. 40 Minuten von 49 Mm. Hg auf 25 Mm. Hg und ebenso bei dem anderen Kaninchen in ca. 25 Minuten von 123 Mm. Hg auf 7½ Mm. Hg. Zieht man ferner in Betracht, dass an curarisirten Kaninchen, übereinstimmend mit dem Befunde an den Katzen, periodische Blutdrucksteigerungen nach grösseren Campbergaben ein-

zutreten pflegen, welches Verhalten ich in mehreren Versuchen constatiren konnte, so ist durch das Experiment mittelst Rückenmarksdurchschneidung die Abhängigkeit der Blutdrucksteigerung von einer Reizung des vasomotorischen Centrums durch den Campher erwiesen.

Aus diesen Versuchen nach Rückenmarksdurchschneidung geht ausserdem hervor, dass, falls im Rückenmarke Gefässnervencentra anzunehmen sind, diese durch den Campher nicht in Erregung versetzt werden. Ob das Absinken des Blutdrucks nach der Campherinjection in diesem Versuche bloss auf die Rückenmarksdurchschneidung zurückzuführen ist, oder ob entsprechend der allgemeinen lähmenden Wirkung des Camphers auf dieses Organ, wie es wenigstens an Fröschen (s. o.) nachgewiesen ist, auch diese Centren gelähmt werden, muss dahingestellt bleiben.

Eine solche Lähmung der Gefässnervencentra am Frosch lässt sich leicht beobachten. So konnte ich z. B. nach Injection einer Campheremulsion in den Lymphsack eines Frosches meist schon nach wenigen Minuten eine deutliche Erweiterung der Mesenterialgefässe unter dem Mikroskope feststellen. Ich maass die Breite der Gefässe mittelst eines Ocularmikrometers und konnte dabei die Beobachtung machen, dass dieselbe um die Hälfte und mehr zunahm. Eine der Lähmung vorausgehende directe Reizung der Gefässnervencentren ist am Frosch nicht sicher zu constatiren, da an diesen Thieren schon geringe Reize, welche die peripheren Theile treffen, genügen, um auf reflectorischem Wege eine Verengerung der kleinen Arterien zu erzeugen.

Bei Säugethieren sind die Camphermengen, welche vom Magen aus gleichzeitig in das Blut gelangen offenbar zu geringe, um Lähmungserscheinungen am Gefässnervencentrum hervorzurufen. Dazu kommt namentlich an Hunden die erwähnte rasche Umwandlung des Camphers im Organismus, so dass im Laufe von 12 Stunden einem mittelgrossen Hunde 16—20 Grm. Campher ohne Andeutung einer Wirkung verfüttert werden konnten. Die an diesen Thieren gewonnenen Blutdruckcurven zeigen keine so deutliche Veränderung des Blutdrucks, als die von Katzen und Kaninchen. Ueberhaupt scheint der Campher individuell sehr verschieden zu wirken, denn nicht selten hatte ich Gelegenheit zu beobachten, wie einzelne Hunde schon nach verhältnissmässig kleinen Gaben (0,5 Grm.), die heftigsten Intoxicationserscheinungen, Convulsionen u. s. w. zeigten.

Eine Wirkung des Camphers auf das Herz liess sich an Säugethieren nicht nachweisen. Weder zeigte die Pulsfrequenz eine constante Veränderung, wie aus den oben mitgetheilten

Versuchen hervorgeht, noch konnte eine Reizung des Herzens (wie an Fröschen) constatirt werden. Diese hätte jedenfalls eine Blutdrucksteigerung in den Versuchen bei Rückenmarksdurchschneidung zur Folge haben müssen, während sie gerade in diesem Falle ausblieb.

Endlich möchte ich nicht unterlassen noch einer Thatsache, die in einer anderen Versuchsreihe gewonnen wurde und für welche ich fürs erste noch keine Erklärung zu geben im Stande bin, zu erwähnen. Es stellte sich nämlich heraus, dass, wenn man Katzen vor der Einverleibung von Campher beide Vagi durchschneidet, selbst bei grossen Camphergaben jede Blutdrucksteigerung ausbleibt.

Als Beleg für diese seltsame Thatsache, deren weitere Beobachtung von grösstem Interesse wäre, mögen folgende Curven dienen:

IV. Versuch. Mittelgrosse Katze. Dasselbe Verfahren wie in den oben genannten Versuchen, nur werden gleich nach Beginn des Experiments beide Vagi durchschnitten.

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Secunden	143	34½	
3 „ 20 „ [1])	156	34½	1) Es wird die Respiration unterbrochen. Vorher werden beide Vagi durchschnitten.
6 „ 30 „ [2])	209½	34	2) Das Maximum der Blutdrucksteigerung während der Respirationsunterbrechung.
9 „ 10 „ [3])	95½	29½	3) Apnoë. Das Minimum des Blutdrucks während der Apnoë.
14 „ 30 „ [4])	128½	35	4) Mittlere Respiration wieder eingeführt.
19 „ 40 „ [5])	122	34	5) Es werden 1,7 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
30 „ 50 „	92	29	
33 „ 10 „	102	30½	
36 „ 10 „	77½	29	
39 „ 20 „	84	28½	
41 „ 30 „	85½	28½	
45 „ 40 „	74	28	
51 „ 0 „	71	28	
56 „ 10 „	65	26	

Hier wird der Versuch aufgegeben.

V. Versuch. Mittelgrosse Katze. Dasselbe Verfahren wie bei dem vorigen Versuche. Es werden gleich bei Beginn des Experiments beide Vagi durchschnitten.

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Secunden	153	31	
3 " 30 "	163½	36	
3 " 40 "	—	—	
3 " 50 " [1])	146	35	1) Es werden 2 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
7 " 10 "	132	35	
8 " 0 "	119	35½	
9 " 10 "	109	34½	
10 " 20 "	94	34	
11 " 30 "	84	33½	
12 " 30 "	75½	33	
13 " 40 "	92	33½	
15 " 20 "	115	33½	
16 " 30 "	118	33	
24 " 40 "	112	32	
26 " 30 "	119	32	
36 " 10 "	121½	31½	
39 " 20 "	103	31	
43 " 30 "	97	30½	
52 " 40 "	81	30½	
54 " 50 "	79	29½	

VI. Versuch. Grosse Katze. Dasselbe Verfahren wie bei Versuch IV.

Zeit.	Mittlerer Blutdruck in 10 Sec. in Mm. Hg.	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen.
Vor d. Campherinjection:			
0 Minuten 10 Secunden	158	—	
2 " 0 " [1])	226	—	1) Es werden beide Vagi durchschnitten.
5 " 10 " [2])	199	34	2) Es werden 3 Grm. Campher als Emulsion in den Magen injicirt.
12 " 50 "	154	25	
14 " 0 "	163½	25	
18 " 10 "	157½	25	
19 " 50 "	137	24½	
21 " 0 "	134	24½	
23 " 40 "	119	23½	
27 " 50 "	106	23	
32 " 0 "	98	22	
41 " 10 "	96	22	
47 " 20 "	87	21	

Auch in den Versuchen I und III bleibt die periodische Blutdrucksteigerung nach der Vagusdurchschneidung aus. Dagegen findet nach derselben eine continuirliche Abnahme des mittleren Druckes statt, die auch in den übrigen Versuchen zu erkennen ist, wenn man von jenen periodischen Drucksteigerungen absieht.

III. Die Umwandlung des Camphers im Organismus.

Die leicht zu beobachtende Thatsache, dass man an mittelgrosse Hunde wochenlang 12—16, ja selbst 20 Grm. Campher im Laufe eines Tages verfüttern kann, ohne dass sich auch nur eine Spur von Camphergeruch weder im Harn, noch in den Fäces nachweisen lässt, sowie der Umstand, dass die nach grösseren Camphergaben auftretenden Vergiftungserscheinungen schon in wenigen Stunden vollständig zu verschwinden pflegen, lassen von vornherein nur die eine Annahme zu, dass der Campher im Organismus leicht umgewandelt werde und dass das gebildete Umwandlungsproduct im Harne zu suchen sei, da von einer dampfförmigen Ausscheidung solcher Camphermengen oder der Derivate nicht die Rede sein kann.

Es war leicht zu constatiren, dass nach Campherfütterung im Harne eine Säure auftritt, die durch Bleiessig bei Gegenwart von Ammoniak ausgefällt werden kann. Die Mengen dieser im Harne auftretenden Säure entsprechen den zugeführten Camphergaben und es war daher nicht schwer, grössere Quantitäten derselben zu gewinnen. Jedoch bot die Reindarstellung und die weitere genauere Untersuchung dieses Productes so grosse Schwierigkeiten, dass ich nicht in der Lage war dieselben zu Ende zu führen.

Der Campher wurde den Hunden in geriebenem Zustande in reichliche Lagen von Fleisch und Fascien eingewickelt, verabreicht. Die meisten dieser Thiere verschlangen derartige Bissen ohne jeden Anstand in beliebiger Menge, wenn man sie ihnen vor der Fütterung reichte. Ich verfütterte in dieser Weise in vier Fällen je 60 Grm. Campher in 5 Tagen und zwar 3 mal täglich zu 4 Gramm, ohne dass die geringsten Vergiftungserscheinungen beobachtet werden konnten. In einem anderen Falle wurden einem mittelgrossen aber starken Hunde 200 Grm. Campher in täglichen Gaben von 20 Grm. verfüttert, auch hier blieb jede Wirkung aus.

Der während und einige Zeit nach der letzten Camphergabe entleerte Harn, welcher schwach sauer reagirte, wurde zunächst zur Entfernung der Schwefelsäure, Phosphorsäure u. dgl. so lange mit Bleiessig versetzt, bis dieser keine bedeutende Fällung mehr hervorbrachte. — Darauf wurde filtrirt, der Niederschlag auf dem Filter ausgewaschen und das Filtrat mit Bleiessig und Ammoniak vollständig ausgefällt. Der voluminöse, flockige, weisse Niederschlag, welchen das Campherderivat enthält, wird auf dem Filter sorgfältig ausgewaschen und hierauf in einer Schale in der Wärme mit einer Lösung von kohlensaurem Ammon digerirt, bis alles Blei in die kohlensaure Verbindung übergeführt ist. Das Filtrat, welches eine

dunkelgelbe Farbe hat und die gesuchte Säure als Ammoniumsalz enthält, wird mit einem Ueberschuss von Baryumhydroxyd versetzt und so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis alles Ammoniak entwichen ist. — Man erhält so eine Lösung dieser Baryumverbindung, welche auf dem Wasserbade concentrirt und mit einem Ueberschuss einer warm gesättigten Lösung von Baryumhydroxyd versetzt wird. Hierdurch wird die Säure als basische Baryumverbindung in Form einer weichen, bröcklichen Masse gefällt, welche nach dem völligen Erkalten auf einem Filter gesammelt und mit mässigen Mengen einer kalt gesättigten Baryumhydroxydlösung ausgewaschen wird. Nur ein Theil der neuen Säure wird in dieser Weise in Form der basischen Baryumverbindung gewonnen, während ein anderer in Lösung geht. Durch Concentriren der letzteren und Zusatz neuer Barytmengen lässt sich daraus eine weitere Quantität der basischen Verbindung darstellen. Da das Material indessen leicht zu beschaffen ist, so braucht man nicht ängstlich einen Verlust zu vermeiden.

Die ausgewaschene basische Baryumverbindung wird in ein Becherglas gebracht, mit Wasser angerührt und in die Masse so lange ein Strom von Kohlensäure eingeleitet, bis keine Bildung von kohlensaurem Ammonium mehr erfolgt. Es entsteht dabei eine Lösung der neutralen Baryumverbindung, welche nach dem Eindampfen als mehr oder weniger gelblich gefärbte, syrupartige Masse hinterbleibt und nach längerem Stehen allmählich eintrocknet ohne die geringste Neigung zum Krystallisiren zu zeigen. Sie ist in kaltem absolutem Alkohol ganz unlöslich, löst sich indessen ziemlich leicht in kochendem. Man verwendet dieses Verhalten zweckmässig zur weiteren Reinigung dieser Baryumverbindung, indem man sie in einem Glasballon mit absolutem Alkohol kocht, die Lösung mit gereinigter Thierkohle versetzt und kochend durch ein erwärmtes Filter in ein ebenfalls erwärmtes Becherglas filtrirt. Beim allmählichen Erkalten dieser Lösung, wobei sie vor dem Zutritt feuchter Luft geschützt werden muss, scheidet sich das Barytsalz in Form regelmässiger Kügelchen aus, welche auf einem Filter gesammelt, mit kaltem absolutem Alkohol gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet werden. Um den Zweck der Reinigung noch vollständiger zu erreichen, kann man alle Operationen, namentlich das Auflösen in kochendem Alkohol, mehrmals wiederholen. — Man erhält in dieser Weise nach dem Trocknen über Schwefelsäure eine lockere, farblose, fast kreideartige nicht zerfliessliche Masse. Findet das Trocknen an der Luft statt, so ist die Masse compact, leicht zerreiblich und meist ein wenig gelblich gefärbt.

Die aus der Baryumverbindung erhaltene freie Säure ist eine syrupartige, nicht krystallisirende Masse, welche leicht in Wasser und Alkohol, sehr wenig oder gar nicht in Aether löslich ist. — Dieses saure Campherderivat ist stickstoffhaltig, indem beim Erhitzen des Baryumsalzes mit Natronkalk reichliche Mengen von Stickstoff entweichen. Kocht man es in wässriger Lösung mit mässig verdünnter Schwefel- oder Salzsäure, so wird es, unter Entwickelung eines eigenthümlichen Geruches, in mehrere Bestandtheile gespalten.

Schüttelt man die Flüssigkeit nach dem Erkalten mit Aether, so nimmt dieser eine Substanz auf, welche nach dem Verdunsten des Aethers als weiche, undeutlich krystallinische, gegen Säuren und Alkalien indifferente stickstofffreie Masse zurückbleibt. Sie ist in heissem Wasser in nicht unbeträchtlichen Mengen löslich und krystallisirt beim Verdunsten dieser Lösung in dünnen, weichen Plättchen aus. Beim Erhitzen schmilzt sie und sublimirt ziemlich leicht. — In der wässrigen Flüssigkeit, welche nach der Entfernung der vorerwähnten Substanz zurückbleibt, ist ein Körper enthalten, welcher schon in der Kälte Kupferoxyd in alkalischer Lösung in der schönsten Weise reducirt. Auch Wismuthoxyd wird von dieser Flüssigkeit unter solchen Verhältnissen leicht reducirt. Ob man es aber mit Glykose zu thun hat, konnte ich vorläufig nicht mit Sicherheit entscheiden. Die Gährungsversuche fielen negativ aus, doch liess sich der Körper bei den von mir unternommenen Isolirungsversuchen von anderen namentlich stickstoffhaltigen Spaltungsproducten nicht trennen, welche letztere gährungswidrig gewirkt haben konnten. Sollte es sich herausstellen, dass dieses Spaltungsproduct dennoch Zucker ist, so würde die Umwandlung des Camphers im Organismus eine so complicirte und das Umwandlungsproduct als eine stickstoffhaltige Glykosidsäure zu betrachten sein, welche das wahrscheinlich durch Oxydation umgewandelte Camphermolecül enthält, aus dem dann beim Kochen mit Säuren jenes krystallisirbare, flüchtige Product hervorgeht.

Die elementare Zusammensetzung dieses eigenthümlichen Campherderivats zu ermitteln, gelang mir trotz der darauf verwendeten Mühe vorläufig nicht, da es nicht möglich war eine zur Analyse brauchbare Verbindung herzustellen. Das oben beschriebene Baryumsalz nahm selbst nach monatelangem Stehen über Schwefelsäure oder wochenlangem Trocknen bei 100 und mehr Grad kein ganz constantes Gewicht an. Ich bin daher gezwungen, mich auf die vorstehenden vorläufigen Mittheilungen über die Umwandlung des Camphers im Thierkörper zu beschränken. Doch werden die Untersuchungen darüber im pharmakologischen Institut zu Strassburg fortgesetzt und werden vielleicht über die Zusammensetzung und Bildung dieser Säure den erwünschten Aufschluss bringen.

Strassburg, Mai 1876.

XIV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

15.

Ueber die Bildung der Hippursäure.

Von

G. Bunge und O. Schmiedeberg.

Die in den Thierkörper aufgenommenen organischen Stoffe unterliegen im Verdauungskanale zum Theil einer Spaltung unter Wasseraufnahme: Fett zerfällt in Glycerin und Fettsäuren, Stärkemehl in Zucker. In diesen Vorgängen liegt für den Chemiker insofern nichts räthselhaftes, als sie auch ausserhalb des Organismus sich künstlich hervorbringen lassen. — Anders verhält es sich dagegen mit gewissen chemischen Vorgängen, welchen die aus dem Verdauungskanale resorbirten Stoffe in den Geweben des Thierkörpers unterliegen. Hier findet der umgekehrte Process statt: es werden die unter Wasseraufnahme gespaltenen Molecüle unter Wasseraustritt wiederum vereinigt.

Derartige, mit mehr oder weniger Sicherheit nachgewiesene Synthesen sind die Vereinigung des Glycerins und der Fettsäuren zu Fetten, die Verwandlung des Zuckers in Glykogen, die Vereinigung von Benzoesäure und Glykokoll zu Hippursäure, von Kohlensäure und Ammoniak zu Harnstoff, von Schwefelsäure und gewissen aromatischen Verbindungen zu gepaarter Schwefelsäure[1]) u. s. w.

In welcher Weise und durch welche Mittel diese unter Wasseraustritt verlaufenden synthetischen Processe zu Stande kommen, ist noch völlig räthselhaft, da sie ausserhalb des Organismus nur unter Bedingungen vor sich gehen, die im Organismus niemals realisirt sind.

1) E. Baumann, Ueber gepaarte Schwefelsäuren im Organismus. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1876. Bd. 13. S. 285.

Wir stellten uns daher bei der vorliegenden Untersuchung die Aufgabe, zunächst an einem Beispiele, an der Bildung der Hippursäure die Verhältnisse und Bedingungen, unter denen eine solche Synthese unter Wasseraustritt im Thierkörper zu Stande kommt, näher zu studiren. Wenn diese Aufgabe durch die vorliegenden Untersuchungen auch noch lange nicht als gelöst zu betrachten ist, so glauben wir doch einige nothwendige Vorarbeiten dazu geliefert zu haben.

I.
Methode zum Nachweise der Hippursäure.

Dass die bisherigen Untersuchungen über die Bildung der Hippursäure im Organismus zu keinem entscheidenden, unzweideutigen Resultate geführt haben, ist hauptsächlich dem Umstande zuzuschreiben, dass die bisherigen Methoden zum Nachweise der Hippursäure in den Geweben und Flüssigkeiten des Thierkörpers noch keine genügend genauen waren. Wir mussten daher vor Allem darauf ausgehen, eine vollkommen zuverlässige Methode zum Nachweise auch der geringsten Hippursäuremenge und zur scharfen Trennung derselben von allen übrigen Bestandtheilen des Thierkörpers ausfindig zu machen. Nach vielfachen Versuchen der verschiedensten Art hat sich uns die folgende Methode als die genaueste und zuverlässigste und für alle physiologischen Zwecke vollkommen genügende herausgestellt.

Die fein zerhackten Organe werden mit lauwarmem Wasser (ca. 40—50 °C.) mehrfach extrahirt und ausgepresst. Heisses Wasser ist zu vermeiden, weil dasselbe leimartige Substanzen aufnimmt, welche bei den späteren Operationen störend sind. Das so erhaltene Wasserextract wird auf dem Dampfbade eingeengt und, falls die Reaction alkalisch ist, mit Salzsäure bis zur neutralen oder schwach sauren Reaction versetzt. Sobald das Eiweiss coagulirt ist und den grössten Theil der Fette u. s. w. eingeschlossen hat, wird filtrirt oder durch Leinwand colirt. Eine Zersetzung der Hippursäure beim Erhitzen der schwach sauren oder neutralen Lösung ist, wie wir durch besondere Versuche festgestellt haben, nicht zu befürchten. Dieselbe tritt erst bei Einwirkung concentrirter Säuren ein.

Bei der Untersuchung des **Blutes** wurde dasselbe mit Wasser (wenigstens dem gleichen Volumen) verdünnt, mit Salzsäure bis zur neutralen („amphoteren") Reaction versetzt und auf dem Dampfbade oder über freiem Feuer erhitzt, bis das Eiweiss geronnen, die rothe Farbe vollkommen verschwunden war, und ein klares, nahezu farbloses Filtrat erhalten wurde.

Die so gewonnenen, vom grössten Theile der Albuminate befreiten Filtrate werden sofort durch Zusatz einer geringen Menge kohlensauren Natrons alkalisch gemacht und auf dem Dampfbade zur Syrupconsistenz eingeengt. Der Syrup wird mit einer grossen Menge absoluten Alkohols in einen Ballon gespült, einige Zeit stehen gelassen und filtrirt. Das klare alkoholische Filtrat wird auf dem Dampfbade eingeengt und dabei ab und zu mit kleinen Mengen Wassers versetzt, bis der Alkohol vollständig entwichen ist.

Bei der Untersuchung des **Harnes** wurde derselbe, falls er sauer war, mit etwas kohlensaurem Natron alkalisch gemacht, bis fast zur Trockne eingedampft, mit Alkohol aufgenommen u. s. w.

Die erkaltete wässrige Lösung wird stark mit Salzsäure angesäuert und, falls sie sich dabei trübt, filtrirt. Die abgeschiedenen Flocken enthalten, wie wir durch besondere Untersuchungen festgestellt haben, niemals Hippursäure, da diese Säure sich immer nur sehr langsam ausscheidet. Sie bestehen hauptsächlich aus Fett und enthalten bisweilen auch einen Theil der Benzoesäure, falls diese vor dem Säurezusatz in grösserer Menge in der Lösung enthalten war. Die filtrirte saure Lösung (ca. 15 – 30 C.-Ctm.) wird in einen kleinen Ballon gebracht und vielmals mit Essigäther ausgeschüttelt, welcher sehr vollständig sämmtliche Hippursäure aufnimmt.

Das Filtriren der wässrigen Lösung nach Zusatz der Salzsäure und das Auswaschen des Filters geht bisweilen sehr langsam und schwierig von Statten wegen der Anwesenheit von Fett- und Eiweissstoffen. Häufig gelangt man in solchen Fällen durch Erneuerung des Filters zum Ziele. Bisweilen aber erweist sich auch dieses Mittel als fruchtlos und es bleibt dann nichts anderes übrig, als die nicht filtrirte, trübe Lösung sofort mit Essigäther zu schütteln. Da der Essigäther sich in diesen Fällen meist nicht als klare Schicht über der wässrigen Lösung absetzt, so fügt man so lange Alkohol hinzu, bis man über der wässrigen Lösung eine klare Lösung der Hippursäure nebst anderen Stoffen in Essigäther und Alkohol erhält. Diese Lösung wird abgegossen und derselbe Process noch mehrmals wiederholt. Darauf werden die vereinigten abgegossenen Lösungen mit kohlensaurem Natron übersättigt, eingedampft, mit Wasser aufgenommen, wiederum in einen Ballon gebracht, angesäuert und nun mit reinem Essigäther ausgeschüttelt.

Dass der **Essigäther** die Hippursäure weit leichter und vollständiger aufnimmt als der bei den bisherigen Methoden zum Ausschütteln der Hippursäure angewandte gewöhnliche Aether, geht aus folgenden Versuchen hervor: ein Brei von Hippursäurekrystallen und Wasser wird das eine Mal mit Aether, das andere Mal mit Essigäther anhaltend geschüttelt, die sich oben absetzende klare ätherische Lösung durch ein trockenes Filter in einen Ballon decantirt, gewogen, in einer Schale verdunstet und das Gewicht des Rückstandes bestimmt. Es ergab sich auf diese Weise in einer Reihe von Bestimmungen, dass ein Gewichtstheil Hippursäure

zu seiner Lösung bei 20—25 °C. 200—270 Gewichtstheile mit Wasser gesättigten Aethers und nur 16—22 Gewichtstheile mit Wasser gesättigten Essigäthers bedarf. Das Lösungsvermögen des Essigäthers unter diesen Bedingungen ist also 12 mal grösser als das des Aethers. Weitere Versuche wurden folgendermassen angestellt:

1) 0,2841 Hippursäure werden mit kohlensaurem Natron in 20 C.-Ctm. Wasser gelöst, die Lösung wird darauf mit Salzsäure angesäuert und 3 mal mit dem gleichen Volumen Essigäther ausgeschüttelt. Der abgegossene Essigäther wird durch Waschen mit etwas Wasser von der aufgenommenen Salzsäure befreit, bei mässiger Temperatur der Verdunstung überlassen und der Rückstand gewogen: er betrug 0,2573 Grm. = 90,6 pCt. der ganzen Menge. Darauf wurde die wässrige Hippursäurelösung noch 2 mal mit dem gleichen Volumen Essigäther ausgeschüttelt. Der Rückstand von der so gewonnenen Essigätherlösung wog 0,0193 Grm. = 6,8 pCt. der ganzen Menge.

2) 0,1875 Hippursäure werden mit kohlensaurem Natron in 20 C.-Ctm. Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert und 3 mal mit einem der wässrigen Lösung gleichen Volumen Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand der Aetherlösung wog 0,1047 Grm. = 55,8 pCt. Der nach weiterem zweimaligem Ausschütteln mit Aether erhaltene Rückstand wog 0,0403 Grm. = 21,5 pCt. Darauf wurde die Lösung noch einmal mit dem gleichen Volumen Essigäther ausgeschüttelt: der Rückstand wog 0,0350 Grm. = 18,7 pCt.

Es wurden also erhalten beim Ausschütteln

	mit Essigäther:	mit Aether:
3 mal	90,6 pCt.	55,8 pCt.
weitere 2 mal	6,8 „	21,5 „
	97,4 „	77,3 „
nach weiterem einmaligen Ausschütteln mit Essigäther:		18,7 „
		96,0 „

Der Essigäther hat also dem Wasser weit vollständiger die Hippursäure entzogen als der Aether, obgleich die Menge der Hippursäure bei dem Versuche mit Essigäther bedeutend grösser war.

Beim Ausschütteln mit Essigäther wird ausser der Hippursäure auch Benzoesäure nebst der etwa noch vorhandenen geringen Fettmenge aufgenommen. Der abgegossene Essigäther wird mit Wasser gewaschen und in einer Glasschale bei mässiger Temperatur der Verdunstung überlassen. Der so erhaltene Rückstand besteht hauptsächlich aus Hippursäure, Benzoesäure und Fett. Das Fett und die Benzoesäure werden vollständig entfernt durch „Petroleumäther“, welcher diese Stoffe leicht aufnimmt, die Hippursäure aber völlig ungelöst lässt.

Unter dem Namen „**Petroleumäther**“ kommen die leichter flüchtigen (unter 100 °C. siedenden) Bestandtheile des amerikanischen Steinöls in

den Handel. Dass mit Hülfe dieses Lösungsmittels die Hippursäure von der Benzoesäure sich vollkommen scharf und sicher trennen lässt, ersieht man aus den folgenden Versuchen:

1) 0,3374 Hippursäure und 0,3 Benzoesäure werden gemischt und mit Petroleumäther behandelt. Der ungelöst gebliebene Rückstand wird getrocknet und gewogen: er beträgt 0,3376. Er wird darauf wiederholt mit Wasser auf dem Dampfbade eingedampft, ohne dass der geringste Gewichtsverlust eintritt — ein Beweis, dass er frei von Benzoesäure war. — Der Rückstand der Petroleumätherlösung wird auf Stickstoff geprüft: er erweist sich als vollkommen stickstofffrei, enthält also keine Hippursäure.

2) 0,3517 Hippursäure mit 0,3 Benzoesäure und 0,5 Talg werden mit Petroleumäther behandelt. Der ungelöst bleibende Rückstand wiegt 0,3506 Grm.

Ein weiterer Versuch wurde in der Weise angestellt, dass ein Gemenge von Benzoesäure und Hippursäure in warmem Wasser gelöst und mit Petroleumäther ausgeschüttelt wurde. Der Rückstand von dem abgegossenen Petroleumäther erwies sich als vollkommen stickstofffrei.

Der nach der Behandlung mit Petroleumäther hinterbleibende Rückstand besteht aus Hippursäure nebst einer geringen Menge verunreinigender Substanzen. Derselbe wird in warmem Wasser gelöst, mit ein wenig Thierkohle behandelt und filtrirt. Das Filtrat wird in einer kleinen Glasschale bei mässiger Temperatur (höchstens 50—60 °C.) eingeengt, bis beim Erkalten die Hippursäure herauszukrystallisiren beginnt.

Ist die Menge der Hippursäure sehr gering, so scheiden sich, selbst wenn die Flüssigkeit auf wenige Tropfen eingeengt ist, auch nach tagelangem Stehen keine Krystalle aus. Es scheint, dass die Anwesenheit anderer organischer Säuren — bei der Untersuchung gewisser Organe, hauptsächlich Milchsäure — die Ausscheidung sehr kleiner Hippursäuremengen verhindert. In diesen Fällen gelingt es auf folgendem Wege die Hippursäure von der Milchsäure zu trennen:

Die syrupöse Flüssigkeit (meist nur wenige Tropfen) wird mit etwas Wasser verdünnt und mit Zinkoxyd auf dem Dampfbade digerirt. Die gebildete Lösung der Zinksalze wird filtrirt und fast bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Alkohol aufgenommen und filtrirt. Das in Alkohol fast ganz unlösliche Zinksalz der Milchsäure bleibt hierbei zum grössten Theil zurück und das hippursaure Zink geht in Lösung. Die alkoholische Lösung wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in etwas Wasser gelöst, in einen Ballon gebracht, mit Salzsäure versetzt und mit Essigäther ausgeschüttelt. Der abgegossene Essigäther wird mit Wasser gewaschen und aus dem Rückstande des Essigäthers erhält

man auf Zusatz von ein paar Tropfen warmen Wassers nach einigem Stehen die Hippursäure krystallinisch.

Ein Verkennen der so gewonnenen Hippursäurekrystalle ist schon beim blossen Betrachten unmöglich. Nöthigenfalls gibt der Nachweis des Stickstoffes und das Sublimiren von Benzoesäure beim Erhitzen weitere Sicherheit.

Um uns von der Genauigkeit und Zuverlässigkeit dieser Methode zu überzeugen und zu zeigen, dass mit Hülfe derselben auch sehr geringe Mengen Hippursäure mit Sicherheit in allen Organen nachweisbar sind und von allen Bestandtheilen des Thierkörpers sich trennen lassen, haben wir folgende Versuche ausgeführt:

10 grosse Frösche werden mit Hülfe einer Hackmaschine fein zerhackt und mit einer Lösung von 0,0245 Hippursäure und 0,2 Benzoesäure in kohlensaurem Natron innig gemischt. Aus dieser Mischung werden nach der obigen Methode 0,0124 Hippursäure in mehrfach ausgewaschenen, fast farblosen Krystallen wiedergewonnen.

Dass nicht mehr Hippursäure wiedergefunden wird, liegt hauptsächlich daran, dass die aus dem Froschbrei erhaltene Essigätherlösung Milchsäure aufgenommen hat, welche, wie bereits erwähnt, nach der Vertreibung des Essigäthers einen Theil der Hippursäure in Lösung hält. Wurde nur 0,01 Grm. Hippursäure zu einem Brei von 10 Fröschen hinzugefügt, so erhielten wir zuletzt als Rückstand aus der Essigätherlösung einige Tropfen eines Syrup, aus dem auch nach mehrtägigem Stehen keine Hippursäure sich ausschied. Bei Anwendung von Zinkoxyd aber nach der obigen Methode liess sich auch eine so geringe Menge Hippursäure mit voller Sicherheit nachweisen:

0,0105 Hippursäure und 0,1 Benzoesäure werden als Natronsalz mit dem Brei von 10 grossen Fröschen gemischt. Die Menge der aus diesem Brei bei Anwendung der Methode mit Zinkoxyd wiedergewonnenen, mehrmals mit Wasser ausgewaschenen Hippursäurekrystalle betrug 0,0045 Grm. — Wie wir durch besondere Versuche festgestellt haben, enthalten die Frösche unter normalen Verhältnissen niemals Hippursäure.

Der Nachweis der Hippursäure im Blute, mit dem wir es bei den folgenden Versuchen hauptsächlich zu thun hatten, ist weit leichter als der im Froschbrei, weil bei der Untersuchung des Blutes der Essigäther nicht soviel von den syrupösen Stoffen aufnimmt, welche die Ausscheidung der Hippursäurekrystalle hindern. Man bedarf beim Nachweise der Hippursäure im Blute meist nicht der Anwendung des Zinkoxyds.

Zum Nachweise der **Benzoesäure** neben der Hippursäure liessen wir die bei der Trennung der beiden Säuren in der beschriebenen Weise erhaltene Petroleumlösung bei mässiger Temperatur, am besten

bei Zimmertemperatur verdunsten. Der Rückstand enthielt die Benzoesäure in krystallinischem Zustande neben Fett. Von letzterem lässt sie sich leicht durch Extraction mit warmem Wasser trennen. Beim Erkalten der filtrirten wässrigen Lösung scheidet sich die Benzoesäure in Krystallen aus. Ist die Menge der Benzoesäure sehr gering, so lässt man die wässrige Lösung über Schwefelsäure einengen, bis die Krystalle sich ausscheiden. An der Form dieser Krystalle, dem Fehlen des Stickstoffes, an der Sublimirbarkeit und dem specifischen Geruche beim Erwärmen ist die Benzoesäure leicht zu erkennen und eine Verwechselung mit anderen Krystallen ganz unmöglich. War in den zu untersuchenden Organen und Flüssigkeiten Benzoesäure in grösserer Menge enthalten, so trat sie, wie bereits erwähnt, schon in dem auf Zusatz von Salzsäure zum Rückstande des Alkoholextractes entstehenden Niederschlage auf.

II.

Ueber den Ort der Hippursäurebildung im Thierkörper.

Um die Verhältnisse und Bedingungen, unter denen die Bildung der Hippursäure im Thierkörper zu Stande kommt, studiren zu können, musste vor Allem die Frage entschieden werden, in welchen Organen dieselbe vor sich geht.

Zur Entscheidung dieser Frage sind bisher zwei Untersuchungen ausgeführt worden, die eine von Kühne und Hallwachs[1]), die andere von Meissner und Shepard.[2]) Kühne und Hallwachs kamen zu dem Resultate, „dass innerhalb der Lebergefässe, also im Blute bei Gegenwart von Gallenbestandtheilen, und zwar durch eine Spaltung der Glykocholsäure aus der Benzoesäure Hippursäure entsteht“ (S. 396). Meissner und Shepard dagegen schliessen aus ihren Versuchen, dass der Ort der Hippursäurebildung die Nieren seien, geben indessen selbst zu, dass die Ergebnisse ihrer Versuche sehr wohl auch in anderem Sinne gedeutet werden können (S. 39). Die Frage nach dem Orte der Hippursäurebildung im Thierkörper war also durch die bisherigen Versuche noch keineswegs entschieden.

Wir beschlossen zunächst die Versuche mit Ausschluss des Leberkreislaufes zu wiederholen.

Versuch I.

Einem kleinen Hunde werden in der Chloroformnarkose sämmtliche in der Porta hepatis ein- und austretenden Gefässe

1) Ueber die Entstehung der Hippursäure u. s. w. Virchow's Arch. f. pathol. Anatomie 1857. Bd. 12. S. 386.

2) Untersuchungen üb. d. Entst. d. Hippursäure u. s. w. Hannover 1866.

mit einer gemeinsamen starken Schlinge unterbunden. Darauf werden 1,22 Grm. Benzoesäure als Natronsalz und eine äquivalente Menge (0,75) Glykokoll in eine Schultervene injicirt. Das Thier lebte nach der Injection 55 Minuten. Die Section ergab, dass die Unterbindung der Lebergefässe vollkommen gelungen war. Die Harnblase war contrahirt und leer, die Milz enorm angeschwollen und mit Blut überfüllt. Die grossen Gefässstämme werden aufgeschnitten und mit Hülfe eines reinen Schwammes ca. 100 C.-Ctm. Blut gewonnen. In diesem Blute liess sich mit Sicherheit eine geringe Menge Hippursäure nachweisen.

Versuch II.

Einem Hunde werden in der Chloroformnarkose die Lebergefässe unterbunden und darauf 2,44 Benzoesäure als Natronsalz und 1,50 Glykokoll in die Jugularis injicirt. 50 Minuten darauf wird dem noch lebenden Thiere die Carotis geöffnet, es fliessen aber nur ca. 46 C.-Ctm. Blut heraus. — Sectionsbefund wie beim vorigen Versuche. — Unterbindung vollkommen gelungen. — Durch Aufschneiden der grossen Gefässstämme und Aufsaugen mit einem Schwamme werden noch ca. 200 Grm. Blut gewonnen. In den vereinigten Blutportionen liess sich nicht mit Sicherheit Hippursäure nachweisen.

Die Ergebnisse dieser zwei Versuche stimmen vollkommen mit denen der entsprechenden Versuche von Meissner und Shepard (a. a. O. S. 46—50) überein. Wir wurden durch dieselben zu der Ueberzeugung geführt, dass die Frage nach der Bedeutung der Leber bei der Hippursäurebildung sich durch Versuche an Säugethieren nicht entscheiden lasse, weil bei diesen Thieren nach Aufhebung des Leberkreislaufes in Folge der Stauung im Pfortadersysteme in gewissen Organen die Circulation fast völlig sistirt wird. Die folgenden Versuche wurden daher an Fröschen ausgeführt, welche nach vollständiger Exstirpation der Leber noch 2—3 Tage am Leben bleiben. Nur wenn den entleberten Fröschen grössere Mengen (mehr als 0,03 Grm.) Benzoesäure und Glykokoll injicirt werden, sterben die Thiere rasch.

Versuch III.

Dieser Versuch sollte dazu dienen, zunächst festzustellen, dass im Organismus der Frösche überhaupt Hippursäure gebildet wird. Einem Frosche werden 0,09 Benzoesäure als Natronsalz und 0,06 Glykokoll in 3 C.-Ctm. Lösung in den Rückenlymphsack injicirt. Ein zweiter Frosch erhält 0,06 Benzoesäure

und 0,04 Glykokoll, ein dritter 0,05 Benzoesäure und 0,03 Glykokoll. Nach 15 Stunden werden alle drei mit Aether getödtet, fein zerhackt und auf Hippursäure untersucht. Das Glasgefäss, in welchem sich die Frösche während der Versuchszeit aufgehalten haben, wird ausgespült und die Flüssigkeit — bei diesen wie bei allen folgenden Versuchen — mit dem zu untersuchenden Froschbrei vereinigt. Es liess sich mit voller Sicherheit Hippursäure nachweisen in wohlausgebildeten makroskopischen Krystallen.

Versuch IV.

Eine Lösung von 0,52 Benzoesäure als Natronsalz **ohne** Glykokoll wird 10 Fröschen in die Rückenlymphsäcke injicirt. Nach 40 Stunden wurden die Thiere mit Aether getödtet, fein zerhackt u. s. w. — Es liess sich Hippursäure nachweisen.

Ohne vorhergegangene Injection von Benzoesäure haben wir im Organismus der Frösche niemals Hippursäure nachweisen können, obgleich wir 5 mal den Brei von je 10 Fröschen auf Hippursäure geprüft haben.

Versuch V.

9 Fröschen wird durch einen Schnitt rechts von der Linea alba die Bauchhöhle geöffnet: die Leber wird herausgezogen, abgebunden und vollständig exstirpirt. Die Bauchwunde wird sofort sorgfältig durch Näthe geschlossen. An den Thieren ist nach dieser Operation äusserlich keine wesentliche Störung wahrnehmbar: sie springen mit fast ungeschwächter Kraft umher oder sitzen in der gewohnten, normalen Stellung. Gleich nach der Operation wird den 9 Fröschen zusammen eine Lösung von 0,46 Benzoesäure als Natronsalz und 0,30 Glykokoll in die Rückenlymphsäcke injicirt. Einer starb bereits nach 2 Stunden; nach 6 Stunden waren weitere 3 todt, nach 20 Stunden war nur noch einer am Leben. Darauf wurden alle 9 zerhackt u. s. w. Es liess sich eine bedeutende Menge Hippursäure in schönen, wohlausgebildeten Krystallen darstellen.

Es folgt aus diesem Versuche, dass die Leber nicht der Ort, jedenfalls nicht der ausschliessliche Ort der Hippursäurebildung ist. Indessen haben auch Kühne und Shepard die Leber nur insofern als den Ort der Hippursäurebildung bezeichnet, als sie das Glykokoll zur Hippursäurebildung liefere. Um die Richtigkeit dieser Ansicht zu prüfen, injicirten wir bei dem folgenden Versuche den entleberten Fröschen nur Benzoesäure und kein Glykokoll.

Versuch VI.

9 Fröschen wird die Leber exstirpirt und allen zusammen eine Lösung von 0,5 Benzoesäure als Natronsalz **ohne** Glykokoll in die Rückenlymphsäcke injicirt. Nach 20 Stunden waren noch 8 am Leben, nach 24 Stunden 6. Darauf die letzteren mit Aether getödtet, alle 9 zerhackt u. s. w. Es liess sich Hippursäure in wohlausgebildeten Krystallen darstellen; die Menge derselben aber war weit geringer als bei dem vorigen Versuche. Wägungen wurden nicht ausgeführt; nach einer annähernden Schätzung aber betrug die Menge der beim vorigen Versuche erhaltenen Krystalle wenigstens das 5 fache der bei diesem Versuche ohne Glykokoll gewonnenen.

Die entleberten Frösche sind also im Stande, auch ohne gleichzeitige Zufuhr von Glykokoll Benzoesäure in Hippursäure umzuwandeln. Es bleibt indessen die Möglickeit offen, dass die geringe in der Hippursäure ausgeschiedene Glykokollmenge dennoch aus der Leber stammte: es war möglicher Weise nach Exstirpation der Leber das von derselben gebildete Glykokoll noch nicht vollständig aus dem Organismus verschwunden, bevor die Benzoesäure injicirt wurde. Bei dem folgenden Versuche liessen wir daher eine längere Zeit zwischen der Leberexstirpation und der Benzoesäureinjection verfliessen.

Versuch VII.

11 Frösche entlebert, nach 20 Stunden alle noch am Leben. Sie werden mit Wasser abgespült und darauf jedem 0,01 Benzoesäure als Natronsalz in 0,5 C.-Ctm. Lösung in den Rückenlymphsack injicirt. Nach 10 Stunden noch alle 11 am Leben, nach 28 Stunden noch 8. Darauf alle 11 zerhackt u. s. w. Es liess sich Hippursäure darstellen: Das Gewicht der mehrmals ausgewaschenen, über Schwefelsäure getrockneten Krystalle betrug 0,014 Grm.

Ein Versuch, die entleberten Frösche vor der Injection noch längere Zeit leben zu lassen, konnte nicht durchgeführt werden: nach 2 mal 24 Stunden waren von 12 Fröschen bereits die Hälfte todt, die übrigen matt — nach 3 mal 24 Stunden waren alle todt.

Jedenfalls kann man schon aus dem Versuche VII mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen, dass auch das Glykokoll zur Hippursäurebildung nicht von der Leber geliefert wird.

Versuch VIII.

14 männlichen Fröschen werden beide Nieren sammt den Hoden nach vorhergegangener Unterbindung der grösseren ein-

und austretenden Gefässe vollständig exstirpirt und die Bauchwunde wird sorgfältig durch Näthe geschlossen. Darauf wird allen zusammen eine Lösung von 0,12 Benzoesäure als Natronsalz und 0,08 Glykokoll in die Rückenlymphsäcke injicirt. Nach 24 Stunden 11 noch am Leben. Es wurden alle 14 zerhackt u. s. w. Es liess sich Hippursäure darstellen: die mehrfach abgespülten und über Schwefelsäure getrockneten, wohlausgebildeten, makroskopischen Krystalle wogen 0,0252 Grm. Aus der Mutterlauge schieden sich weitere Krystalle aus.

Im Organismus der Frösche ist also auch die Niere nicht der ausschliessliche Ort der Hippursäurebildung.

Die folgenden Versuche wurden wiederum an Hunden ausgeführt.

Versuch IX.

Einem kleinen Hunde (ca. 4 Kgrm.) wird in der Chloroformnarkose durch einen Schnitt in der Linea alba die Bauchhöhle geöffnet und an beiden Nieren werden die Gefässe unterbunden; die Bauchwunde wird vernäht und 1,22 Benzoesäure als Natronsalz nebst 0,75 Glykokoll in die Jugularis injicirt. 1¼ Stunde nach der Injection wird der Hund, an welchem äusserlich keine tiefer greifenden Störungen des Befindens wahrnehmbar sind, durch Verbluten aus der Carotis getödtet. Es wurden 270 Grm. Blut gewonnen. Die Section ergab, dass die Unterbindung vollkommen gelungen war. Im Blute liess sich viel Benzoesäure aber keine Spur von Hippursäure nachweisen.

Versuch X.

Einem mittelgrossen Hunde (ca. 8 Kgrm.) werden in der Chloroformnarkose an beiden Nieren die Gefässe unterbunden. Das Eindringen in die Bauchhöhle geschah in der gewöhnlichen Weise von der Lendengegend aus mit Schonung des Peritonäums. Darauf werden 2,44 Benzoesäure als Natronsalz und 1,5 Glykokoll in die Jugularis injicirt. 2½ Stunde nach der Injection wird das Thier durch Verbluten aus der Carotis getödtet. Es werden 550 Grm. Blut gewonnen. Die Section ergibt, dass die Unterbindung vollkommen gelungen war. Ausser dem Blute wird noch die Leber und der grössere Theil der Muskeln (ca. ⅔ der gesammten Musculatur aus allen Körpertheilen) auf Hippursäure untersucht. Es liess sich weder im Blute, noch in der Leber, noch in den Muskeln auch nur eine Spur Hippursäure nachweisen, wohl aber in allen Benzoesäure.

Versuch XI.

Einem mittelgrossen Hunde werden in der Chloroformnarkose beide Ureteren, jede durch zwei Schlingen unterbunden. Darauf wurden 2 Grm. Benzoesäure als Natronsalz und 3 Grm. Glykokoll in die Jugularis injicirt. 2½ Stunde darauf wird das Thier durch Verbluten aus der Carotis getödtet. Die Section ergibt, dass die Unterbindung vollkommen gelungen war. Das Blut und die Nieren werden getrennt auf Hippursäure untersucht. In beiden lässt sich in ansehnlicher Menge Hippursäure neben Benzoesäure nachweisen.

Versuch XII.

Einem grossen Hunde werden 3,74 Benzoesäure als Natronsalz und 2,30 Glykokoll in die Jugularis injicirt. ½ Stunde darauf wird das Thier durch Verbluten aus der Carotis getödtet. Der während dieser Operation entleerte Harn wird aufgefangen. Im Blute (790 Grm.) liess sich neben Benzoesäure nur eine sehr geringe Menge Hippursäure nachweisen, im Harne reichlich Hippursäure und keine Benzoesäure.

Es folgt aus diesen Versuchen, dass der Ort der Hippursäurebildung im Organismus des Hundes die Niere ist.

Falls ausser den Nieren noch andere Organe Hippursäure bilden sollten, so könnten es nur noch die Schweissdrüsen sein, welche ihr Secret nach aussen befördern, so dass die in ihnen gebildete Hippursäure nach Unterbindung der Niere im Organismus nicht zurückgehalten wird. Es ist diese Vermuthung insofern nicht unwahrscheinlich, als die Schweissdrüsen ja überhaupt eine gewisse Analogie mit den Nieren aufweisen und vicariirend für die Nieren fungiren zu können scheinen. Ob thatsächlich im Schweisse Hippursäure ausgeschieden wird, bleibt noch unentschieden. Schottin[1]) und Meissner und Shepard[2]) konnten nach Aufnahme von Benzoesäure keine Hippursäure im Schweisse nachweisen. H. Meissner[3]) dagegen gibt an, Hippursäure im Schweisse gefunden zu haben. Sollte die Angabe dieses letzteren Forschers sich bestätigen, so würde damit die Vermuthung nahe gelegt, dass auch beim Frosche, welcher thatsächlich, wie Versuch VIII lehrt, auch ohne Nieren Hippursäure bildet, diese Bildung in den Hautdrüsen vor sich geht. Die Richtigkeit dieser Vermuthungen zu prüfen müssen wir weiteren Forschungen überlassen.

Zur Bestätigung der Angaben von Meissner und Shepard,

---

1) Ueb. d. chem. Bestandth. d. Schweisses. Vierordt's Arch. f. phys. Heilk. 1852. Jahrg. 11. S. 97—99.

2) a. a. O. S. 28 ff.

3) De sudoris secretione. Dissert. Leipzig 1859.

dass das normale Blut niemals Hippursäure enthält (a. a. O. S. 9—19), theilen wir noch mit, dass auch wir im normalen Rindsblute, von welchem wir 2 Liter in Arbeit nahmen, keine Spur von Hippursäure haben nachweisen können.

III.

Ueber die Bedingungen der Hippursäurebildung in der Niere.

Die Verhältnisse und Bedingungen, unter denen die Bildung der Hippursäure in den Nieren zu Stande kommt, mit Erfolg studiren zu können, durften wir nur dann hoffen, wenn es gelänge, auch in der isolirten, **ausgeschnittenen Niere** diese Bildung vor sich gehen zu lassen. Wir stellten daher die folgenden Versuche an.

Versuch XIII.

Ein Hund (ca. 10 Kgrm.) wird durch Verbluten aus der Carotis getödtet. Das defibrinirte und colirte Blut wird mit 0,5 Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt. Eine Niere wird herausgeschnitten und es werden in die Arterie, in die Vene und in den Ureter Glascanülen eingebunden. Das Blut wird in einen mit einer Ausflussröhre versehenen Glasballon gegossen, der Ballon 1,75 Meter hoch über der Niere befestigt und durch einen Kautschukschlauch mit der Canüle der Nierenarterie in Verbindung gesetzt. Die Menge des aus der Vene fliessenden Blutes betrug anfangs 600, zuletzt 100 C.-Ctm. in der Stunde. Das ausgeflossene Blut wurde nach abermaligem Coliren wieder in den Glasballon zurückgegossen. Das Durchleiten begann 1/2 Stunde nach dem Verbluten des Thieres und wurde 8 Stunden lang fortgesetzt. Aus dem Ureter flossen während dieser Zeit ca. 30 C.-Ctm. einer klaren, alkalisch reagirenden Flüssigkeit, welche in den ersten 5 Stunden nur schwach gelblich gefärbt war, zuletzt aber eine röthliche Färbung (Hämoglobin) annahm. Sie enthielt etwas Eiweiss. Sowohl das Blut als auch die Niere und die Flüssigkeit aus dem Ureter wurden jedes für sich auf Hippursäure untersucht. Es liess sich in allen dreien mit voller Sicherheit Hippursäure neben Benzoesäure nachweisen, besonders reichlich im Blute. — In der anderen Niere liess sich keine Spur von Hippursäure nachweisen.

Da also die Nieren keine Hippursäure enthielten und das normale Blut niemals welche enthält, so konnte die bei dem Durch-

leitungsversuche gefundene Hippursäure nur während des Durchleitens durch die ausgeschnittene Niere gebildet worden sein.

Zu den weiteren Durchleitungsversuchen diente der folgende Apparat: Das Reservoir für das durchzuleitende Blut bildete ein Glasballon, welcher ca. 1 Liter Blut aufnahm, oben tubulirt war und unten in eine mit einem Glashahn versehene Röhre auslief. Den Druck für die Durchleitung des Blutes lieferte die Wasserleitung: Das Wasser floss in einen gewöhnlichen Gasometer und comprimirte in demselben die Luft; der Druck dieser comprimirten Luft wurde auf das Blut in dem Reservoir übertragen, indem der Luftraum in dem Gasometer mit dem über dem Blute in dem Reservoir befindlichen Luftraume communicirte. Durch den Hahn der Wasserleitung konnte der Druck bequem und genau regulirt werden. Das Blutreservoir befand sich in einer Blechwanne, welche mit Wasser von Körpertemperatur gefüllt war und auf dieser Temperatur durch eine darunter gestellte Gasflamme erhalten wurde. Die aus dem Reservoir austretende Glasröhre war mit der Glascanüle der Nierenarterie in Verbindung gesetzt. Unmittelbar vor dem Eintritte in die Niere communicirte die Röhre mit einem seitlich angebrachten Quecksilbermanometer. Um etwaige Luftblasen aus dem Blute zu entfernen, waren in die Verbindungsröhre zwischen dem Blutreservoir und der Niere zwei T-Röhren eingeschaltet, an denen der eine Schenkel senkrecht nach oben gerichtet und durch ein Stück Kautschukschlauch und eine Klemmschraube geschlossen war. In diesem Schenkel sammelten sich alle mitgerissenen Luftbläschen und konnten nöthigen Falls durch vorsichtiges Oeffnen der Klemmschraube fortgeschafft werden.

Die Nieren wurden bei allen Versuchen mit der Fettkapsel zusammen ausgeschnitten. Niemals liess es sich vollständig vermeiden, dass eine geringe Menge Blut auch auf anderem Wege als durch die grosse Vene die Kapsel durchdrang. Soweit als möglich wurden solche Blutungen durch sorgfältige Unterbindungen gestillt.

Das aus der Vene fliessende Blut war stets dunkelvenös gefärbt. Vor dem Zurückgiessen in das Reservoir wurde dasselbe stets so lange mit atmosphärischer Luft geschüttelt, bis es wieder die hellrothe arterielle Färbung angenommen hatte, und darauf durch Leinwand colirt.

Versuch XIV.

Ein grosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis getödtet. Es werden 1500 C.-Ctm. Blut erhalten, defibrinirt, colirt und mit 0,7 Grm. Benzoesäure als Natronsalz nebst einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt. Beide Nieren werden ausgeschnitten und das Blut 3 Stunden lang durch beide hindurchgeleitet. Der am Manometer abgelesene Druck betrug höchstens 120 Mm. Hg, die Menge des aus beiden Venen ausströmenden Blutes bis 8 Liter in der Stunde. Das Durchleiten begann 1/2 Stunde nach dem Verbluten des Thieres und dauerte im Ganzen 3 Stunden. Nach 1 1/2 Stunden wurde das Blut mit 150 C.-Ctm.

2procentiger Kochsalzlösung verdünnt. Zuletzt wurden der ganze Apparat und die Niere mit Kochsalzlösung ausgespült. Aus den Ureteren floss während dieses Versuches keine Flüssigkeit. In der ganzen mit der durchgeleiteten Kochsalzlösung vereinigten Blutmenge liess sich neben Benzoesäure Hippursäure nachweisen: die mehrfach umkrystallisirten, fast völlig farblosen, trocknen Krystalle wogen 0,095 Grm. Man kann annehmen, dass mindestens 0,15 Grm. gebildet waren.

Versuch XV.

Ein grosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis getödtet. Die Menge des defibrinirten und colirten Blutes beträgt 1950 C.-Ctm. 1/2 Stunde nach dem Verbluten beginnt das Durchleiten des reinen Blutes durch die eine ausgeschnittene Niere. Die ersten aus der Vene fliessenden 100 C.-Ctm. Blut werden besonders aufgefangen und mit der anderen Niere zusammen auf Hippursäure untersucht. Das übrige Blut wird darauf mit 1,5 Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt und 2 Stunden durchgeleitet. Darauf wird das Blut mit noch 1 Grm. Benzoesäure und 1 Grm. Glykokoll versetzt und weitere 4 1/2 Stunden durchgeleitet, im Ganzen also 6 1/2 Stunden. Die Menge des durchfliessenden Blutes betrug ca. 5 Liter in der Stunde, im Ganzen also über 30 Liter. Der Druck wurde nie höher gesteigert als auf 100 Mm. Hg; bei 40 Mm. floss meist schon ein continuirlicher Strahl aus der Vene. Aus dem Ureter flossen während des ganzen Versuches nur wenige Tropfen einer Serum-ähnlichen Flüssigkeit. Eine geringe Menge Blut floss aus den kleinen Gefässen der Nierenkapsel und wurde mit dem aus der Vene geflossenen zusammen auf Hippursäure untersucht, ebenso die geringe Menge Flüssigkeit aus dem Ureter und die Niere selbst. Es wurde neben Benzoesäure eine bedeutende Menge Hippursäure gefunden: Die umkrystallisirten, trockenen Hippursäurekrystalle wogen 0,535 Grm.

In den zuerst ausgeflossenen, nicht mit Benzoesäure versetzten 100 C.-Ctm. Blut nebst der anderen Niere liess sich dagegen keine Spur von Hippursäure nachweisen: Der Rückstand des Essigäthers bestand aus einem kleinen Tropfen einer syrupösen Flüssigkeit, aus der sich nach tagelangem Stehen eine geringe Menge mikroskopischer Krystalle ausschied, Garben sehr feiner Nadeln, die nach ihren Löslichkeitsverhältnissen nicht für Hippursäure gehalten werden konnten. Sie waren unlöslich in Essigäther, sehr leicht löslich in kaltem Wasser.

Die 3 Versuche lehren also übereinstimmend und unzweifelhaft, dass beim Durchleiten von Benzoesäure-Glykokollhaltigem Blute durch die Niere Hippursäure gebildet wird.

Wir stellten aus der bei diesen Durchleitungsversuchen erhaltenen Hippursäure das Silbersalz dar; es krystallisirte in langen, feinen, seidenglänzenden Nadeln. 0,1414 des über Schwefelsäure getrockneten Salzes gaben 0,0531 Ag = 37,55 pCt. Die Formel $C_9H_8AgNO_3$ fordert 37,76 pCt.

Unentschieden durch die bisherigen Versuche bleibt die Frage, ob auch das dem Blute zugefügte Glykokoll an der Bildung der Hippursäure sich betheiligt oder ob das Glykokoll der Hippursäure aus irgend welchen Bestandtheilen des Blutes oder der Nieren sich abspaltet und im Status nascens mit der Benzoesäure vereinigt.

Für eine directe Vereinigung des in den Organismus eingeführten Glykokolls mit der Benzoesäure spricht ein in Nencki's Laboratorium von Spengel[1]) ausgeführter Versuch: Spengel gab einem Hunde (15 Kgrm.) zu seinem Futter 3 Grm. Benzoesäure und fand in dem darauf ausgeschiedenen Harn Benzoesäure und Hippursäure in nahezu gleicher Menge. Einige Tage darauf erhielt derselbe Hund 3 Grm. Natron benzoicum und schied darnach mehr Benzoesäure als Hippursäure im Harne aus. Dasselbe Resultat ergab eine nochmalige Wiederholung dieses Versuches. Als nun aber derselbe Hund 5 Grm. Benzoesäure und 5 Grm. Glykokoll erhielt, wurde im Harne nur Hippursäure und keine Spur von Benzoesäure gefunden, ebenso in einem zweiten Versuche, wo der Hund 5 Grm. Natron benzoicum und 5 Grm. Glykokoll erhielt. Mit diesem Resultate Spengel's steht der von uns mitgetheilte Versuch XII im besten Einklange. Der folgende Versuch dagegen ergab ein entgegengesetztes Resultat.

Versuch XVI.

Einem kleinen Hunde (ca. 4 Kgrm.) wird 1 Grm. Benzoesäure als Natronsalz in die Jugularis injicirt. Nach $3^1/_2$ Stunden wird der Harn mit dem Katheter entleert. Der Harn enthält 0,141 Benzoesäure und 0,201 Hippursäure, entsprechend 0,137 Benzoesäure. Nach 3 Tagen wurde demselben Hunde wiederum 1 Grm. Benzoesäure als Natronsalz in die Jugularis injicirt, aber zugleich mit 1,5 Grm. (mehr als 2 Aequivalenten) Glykokoll.

1) Ueb. d. chem. Vorgang bei d. Bildung d. Hippursäure. Bern 1875.

Der nach $3\frac{1}{2}$ Stunden mit dem Katheter entleerte Harn enthielt 0,259 Benzoesäure und 0,339 Hippursäure, entsprechend 0,231 Benzoesäure.

Es war also in beiden Fällen nur die Hälfte der ausgeschiedenen Benzoesäure als Hippursäure ausgeschieden worden. Ein Einfluss des eingeführten Glykokolls auf die Umwandlung der Benzoesäure in Hippursäure ist in diesem Versuche nicht nachweisbar.

Es schien uns daher, dass auch die Frage nach der Betheiligung des in den Organismus eingeführten Glykokolls an der Bildung der Hippursäure am sichersten durch Versuche an der ausgeschnittenen Niere sich müsse entscheiden lassen. Wir stellten daher den folgenden Versuch an.

Versuch XVII.

Ein grosser Hund wird durch Verbluten aus der Carotis getödtet. Die Menge des defibrinirten und colirten Blutes beträgt 930 C.-Ctm. Das Durchleiten durch eine ausgeschnittene Niere beginnt $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Verbluten des Thieres. Die aus der Nierenvene zuerst ausfliessenden 100 C.-Ctm. Blut werden mit der anderen Niere zusammen auf Hippursäure untersucht. Das übrige Blut wird mit einer Lösung von 0,4 Benzoesäure als Natronsalz **ohne** Glykokoll versetzt und $3\frac{1}{2}$ Stunden durch die Niere geleitet. Während dieser Zeit floss die ganze Blutmenge 8 mal durch die Niere. Aus dem Ureter flossen nur einige Tropfen einer Serum-artigen Flüssigkeit. Diese wurde nicht untersucht. Durch die Nierenkapsel drang bei diesem Versuche nur wenig Blut. Dieses wurde mit dem aus der Vene geflossenen zusammen untersucht. Es liess sich neben Benzoesäure nur sehr wenig Hippursäure nachweisen: der Tropfen syrupöser Flüssigkeit, aus dem sich die Hippursäurekrystalle ausschieden, wurde mit den Krystallen zusammen über Schwefelsäure eingetrocknet und gewogen. Das Gewicht betrug 0,0296 Grm. Darauf wurden die Krystalle mit einigen Tropfen kalten Wassers abgespült, abermals getrocknet und gewogen. Ihr Gewicht betrug nun 0,0105 Grm.

In den zuerst durchgeleiteten 100 C.-Ctm. Blut und der anderen Niere liess sich keine Spur von Hippursäure nachweisen: aus dem zuletzt erhaltenen Tropfen syrupöser Flüssigkeit schied sich nach mehrtägigem Stehen nur eine geringe Menge derselben mikroskopischen, garbenförmig geordneten feinen Nadeln aus, die wir bereits im Versuche XV bei der Untersuchung der Niere, niemals aber in anderen Organen oder im Blute gefunden haben.

Man sieht also aus diesem Versuche, dass die Niere beim Durchleiten von Benzoesäure-haltigem Blute Hippursäure bildet, auch wenn kein Glykokoll dem Blute beigemischt wurde. Die Menge der gebildeten Hippursäure ist aber weit geringer als bei gleichzeitiger Zufuhr von Glykokoll. Somit scheint der Schluss gerechtfertigt, dass in den Versuchen XIII, XIV und XV das dem Blute zugefügte Glykokoll sich in der Niere mit der Benzoesäure unter Wasseraustritt zur Hippursäure vereinigt hat.

Für eine Betheiligung des in den Organismus eingeführten Glykokolls an der Hippursäurebildung sprechen ferner auch die Resultate der oben mitgetheilten Froschversuche V und VI.

Durch die folgenden Versuche sollte die Frage entschieden werden, **wie lange Zeit nach dem Tode** der Thiere die Nieren die Fähigkeit bewahren, Benzoesäure in Hippursäure umzuwandeln.

Versuch XVIII.

Ein Hund wird durch Verbluten aus der Carotis und durch Compression der Trachea getödtet. 5½ Stunden nach dem Tode werden die Nieren herausgeschnitten, die aus der Carotis erhaltenen 900 C.-Ctm. Blut werden mit 0,5 Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt und 1½ Stunde lang durch beide Nieren geleitet. Darauf wird das Blut durch Zusatz von 90 C.-Ctm. 2procentiger Kochsalzlösung verdünnt und weitere 1½ Stunde durchgeleitet. — Druck bis 120 Mm. Hg. — Ausflussgeschwindigkeit bis 6 Liter in der Stunde. — Aus den Ureteren floss keine Flüssigkeit. — Es liess sich im durchgeleiteten Blute mit voller Sicherheit Hippursäure nachweisen. Die Menge derselben schätzten wir auf ca. 0,05 Grm.

Versuch XIX.

Eine ausgeschnittene Hundeniere hat 2 mal 24 Stunden in einem Eisschranke gelegen. Das durchzuleitende Blut ist von einem anderen Hunde gewonnen und hat 24 Stunden in einem Eisschranke gestanden. Das Blut (350 C.-Ctm.) wird mit 0,3 Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt und 3 Stunden lang durchgeleitet. Das Durchleiten geht sehr langsam vor sich, so dass in der Zeit von 3 Stunden die 350 C.-Ctm. Blut nur 3 mal durch die Niere

hindurchfliessen. Darauf wird das Blut mit 200 C.-Ctm. 2procentiger Kochsalzlösung verdünnt und weitere $1\frac{1}{2}$ Stunden durchgeleitet. In dieser Zeit floss die ganze Blutmenge noch 3 mal durch die Niere. Aus dem Ureter flossen ca. 50 C.-Ctm. einer Serum-artigen Flüssigkeit. Diese wird mit dem durchgeleiteten Blute zusammen untersucht. Die Menge der gefundenen, gereinigten und getrockneten Hippursäurekrystalle wog 0,026 Grm.

Die Nieren bewahren also noch 2 mal 24 Stunden nach der Lostrennung vom Organismus die Fähigkeit Benzoesäure in Hippursäure umzuwandeln.

Wir mussten uns nun die Frage stellen, ob bei der Bildung der Hippursäure das intacte Gewebe der Niere eine Rolle spielt oder ob sich die Niere an diesem Processe blos durch die Einwirkung gewisser chemischer Bestandtheile betheiligt, die vielleicht auch im isolirten Zustande diese Wirkung beibehalten. Wir stellten daher folgende Versuche an.

Versuch XX.

3 frische Kalbsnieren werden fein zerhackt, darauf in einem Serpentinmörser mit einem Holzstempel aufs feinste zerstampft, mit 0,2 Benzoesäure und einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Es konnte keine Spur von Hippursäure in diesem Nierenbrei nachgewiesen werden.

Versuch XXI.

Blut und Nieren von einem Kalbe werden noch warm aus dem Schlachthause ins Laboratorium gebracht. Die Nieren werden sofort fein zerschnitten und zerstampft, mit 400 C.-Ctm. Blut nebst einer Lösung (3 C.-Ctm.) von 0,3 Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll gemischt und unter häufigem Durchschütteln 24 Stunden stehen gelassen. Es liess sich keine Spur von Hippursäure in dem Gemische nachweisen.

Es wurde ferner noch versucht, in dem Brei von zerhackten Fröschen nach Zusatz von Benzoesäure und Glykokoll Hippursäure nachzuweisen. Die Versuche wurden in verschiedener Weise — mit freier Benzoesäure und an Natron gebundener Benzoesäure, Schütteln mit Kohlensäure und atmosphärischer Luft — ausgeführt. In keinem dieser Versuche aber liess sich auch nur eine Spur von Hippursäure nachweisen.

Durch die folgenden Versuche sollte die Frage entschieden werden, ob bei der Bildung der Hippursäure die Blut-

körperchen eine Rolle spielen. Ein Durchleitungsversuch mit reinem Serum musste die Frage entscheiden. Da aber reines Hundeblutserum in grösserer Menge schwer zu beschaffen ist, so stellten wir die ersten Versuche mit Kochsalzlösung an.

Versuch XXII.

Ein mittelgrosser Hund durch Verbluten getödtet. Eine halbe Stunde darauf beginnt das Durchleiten einer 2procentigen Kochsalzlösung durch beide ausgeschnittene Nieren. Es wird anfangs reine Kochsalzlösung durchgeleitet, bis die aus der Vene ausfliessende Flüssigkeit fast farblos ist. Darauf werden 2 Liter Kochsalzlösung mit 1 Grm. Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll durchgeleitet. Das Durchleiten dauert 3½ Stunden. Die Durchströmungsgeschwindigkeit war eine sehr geringe; es flossen in der ganzen Zeit nur 3 Liter durch beide Nieren. Eine bedeutende Menge Kochsalzlösung durchdrang die Nierenkapsel. Diese wurde mit der aus der Vene ausgeflossenen zusammen untersucht. Aus den Ureteren flossen ca. 70 C.-Ctm. Flüssigkeit. Die zuerst ausgeflossenen 30—40 C.-Ctm. wurden für sich untersucht: es liess sich keine Hippursäure darin nachweisen. Die übrige aus den Ureteren geflossene Flüssigkeit wurde mit der aus den Venen ausgeflossenen vereinigt. In den vereinigten Flüssigkeiten liess sich eine sehr geringe Menge Hippursäure nachweisen.

Versuch XXIII.

Durch die eine ausgeschnittene Niere eines mittelgrossen Hundes wird ½ Stunde nach dem Verbluten des Thieres so lange 2procentige Kochsalzlösung geleitet, bis die aus der Vene fliessende Flüssigkeit farblos und klar ist. — Darauf 1 Liter 2procentiger Kochsalzlösung mit 0,5 Benzoesäure und einer äquivalenten Menge Glykokoll 3 Stunden lang durchgeleitet. Das Durchfliessen ging anfangs rasch, dann aber immer langsamer vor sich: die aus der Vene fliessende Flüssigkeitsmenge wurde immer geringer und die auf anderem Wege die Nierenkapsel durchdringende immer grösser — nach 3 Stunden floss nichts mehr aus der Vene. Aus dem Ureter floss anfangs, während des Durchleitens der reinen Kochsalzlösung eine klare Flüssigkeit in rasch aufeinander folgenden Tropfen. Diese Flüssigkeit wurde nicht untersucht. Während des Durchleitens der Benzoesäure-haltigen Kochsalzlösung floss nichts mehr aus dem Ureter. Die aus der Vene geflossene und die durch die Kapsel gedrungene Flüssigkeit wurden zusammen untersucht.

Es liess sich nur eine sehr. geringe Menge Hippursäure neben der Benzoesäure nachweisen. Die bei diesem und dem vorigen Versuche erhaltenen Hippursäurekrystalle wurden zusammen sammt der Mutterlauge, aus der sie sich ausgeschieden hatten, über Schwefelsäure getrocknet und gewogen: ihr Gewicht betrug 0,0350 Grm. Darauf wurden die Krystalle mit ein paar Tropfen kalten Wassers abgespült, wiederum getrocknet und gewogen: ihr Gewicht betrug nun 0,0116 Grm.

Versuch XXIV.

Circa 250· C.-Ctm. durch Centrifugiren von den Blutkörperchen befreiten Hundeblutserums werden mit dem annähernd gleichen Volumen 2procentiger Kochsalzlösung gemischt und durch eine ausgeschnittene Niere von einem anderen Hunde geleitet. Das Durchleiten begann ½ Stunde nach dem Tode des Hundes, dem die Niere entnommen wurde, und 24 Stunden nach der am anderen Hunde vorgenommenen Blutentziehung. — Sobald die aus der Nierenvene ausfliessende Serum-Kochsalzlösung keine rothe Färbung mehr zeigte, wurde die übrige Lösung mit 0,4 Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt und diese Flüssigkeit 4 Stunden lang durch die Niere geleitet. Das Durchleiten ging rasch vor sich: bei 120 Mm. Hg floss aus der Vene ein continuirlicher Strahl. Durch die Nierenkapsel drang nur wenig Flüssigkeit — während des ganzen Versuches nur ca. 100 C.-Ctm. Diese wurden mit der aus der Vene geflossenen Flüssigkeit zusammen untersucht. Die Blutkörper-haltige Flüssigkeit, welche zum Ausspülen der Nierengefässe gedient hatte, wurde selbstverständlicher Weise nicht mituntersucht. In der durchgeleiteten Serum-Kochsalzlösung wurde nur eine eben nachweisbare Spur Hippursäure gefunden: wir erhielten einen Tropfen einer syrupösen Flüssigkeit, aus der nach mehrtägigem Stehen eine unwägbare Menge Hippursäure sich ausschied.

Versuch XXV.

Ein kleiner Hund (ca. 5 Kgrm.) durch Verbluten getödtet — beide Nieren herausgeschnitten — Rindsblutserum durch Centrifugiren von den Körperchen befreit und durch beide Nieren geleitet, bis aus der Vene reines Serum floss — darauf 2 Liter Serum mit 1 Grm. Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt und 3 Stunden lang durchgeleitet. Es flossen in dieser Zeit ca. 4 Liter durch. Ein bedeutender Theil (ca. 600 C.-Ctm.) durchdrang die Nierenkapsel; dieser

mit dem aus der Vene geflossenen Serum zusammen untersucht. Aus den Ureteren floss keine Flüssigkeit. Bei der Prüfung des durchgeleiteten Serum auf Hippursäure krystallisirte aus dem zuletzt erhaltenen Tropfen Syrup trotz tagelangen Stehens keine Hippursäure. Nach Anwendung von Zinkoxyd wurde — neben anderen mikroskopischen Krystallen, welche wir auch bei der Untersuchung des normalen Rindsblutes beobachtet hatten — eine sehr geringe Menge mikroskopischer Nadeln gefunden, welche möglicher Weise Hippursäure waren. — Jedenfalls handelte es sich um eine unwägbare Spur.

Versuch XXVI.

Um 8 Uhr morgens wird ein grosser Hund durch Verbluten aus der Carotis getödtet; — es wird ein Liter Blut gewonnen und auf die Centrifuge gebracht. Um 11 Uhr werden einem zweiten Hunde ca. 600 C.-Ctm. Blut entzogen und gleichfalls centrifugirt. Der Hund bleibt leben. Es werden im Ganzen 600 C.-Ctm. vollkommen klaren Serums erhalten. Um 6 Uhr wird der Hund durch Verbluten getödtet. Eine Niere wird herausgeschnitten und Serum durch dieselbe geleitet. Nachdem 150 C.-Ctm. durchgeflossen sind, ist das herausfliessende Serum vollkommen klar. Das übrige Serum wird mit 0,5 Benzoesäure als Natronsalz und einer äquivalenten Menge Glykokoll versetzt und $3\frac{1}{2}$ Stunden (von $6\frac{1}{2}$—10 Uhr) durch die Niere geleitet. In dieser Zeit floss die ganze Serummenge (450 C.-Ctm.) 9 mal durch die Niere. Durch die Nierenkapsel drang nur wenig Serum; dieses wurde filtrirt und, mit dem übrigen Serum vereinigt, wiederum durchgeleitet. Aus dem Ureter floss keine Flüssigkeit. — Es liess sich nur Benzoesäure und keine Spur von Hippursäure in dem durchgeleiteten Serum nachweisen: es wurde zuletzt ein kleiner Tropfen einer syrupösen Flüssigkeit erhalten, aus dem nach 8tägigem Stehen keine Spur von Krystallen sich ausschied. Der Tropfen wurde darauf nochmals in etwas Wasser gelöst, mit Essigäther ausgeschüttelt u. s. w. Aber auch so liess sich keine Spur Hippursäure nachweisen.

Man ersieht aus diesen Versuchen, dass bei der Bildung der Hippursäure in der Niere die Blutkörperchen eine wesentliche Rolle spielen.

Die geringe Spur von Hippursäure, welche in den Versuchen XXII, XXIII und XXIV gefunden wurde, erklärt sich vielleicht daraus, dass die Kochsalzlösung — welche ein rasches Aufquellen des Nierengewebes und Verstopfung der Capillaren bewirkt — die Blutgefässe nicht so

vollständig ausgespült und von allen Körperchen befreit hatte wie das Serum. In der That beobachteten wir, dass die durchgeleitete Kochsalzlösung allmählich eine merklich rothe Färbung annahm.

Welcher Art die Rolle der Blutkörperchen bei der Hippursäurebildung ist, haben wir noch nicht ermitteln können. Es liegt die Vermuthung nahe, dass sie nur als Sauerstoffträger wirken. Ob dieses thatsächlich der Fall ist, muss sich auf experimentellem Wege mit voller Sicherheit entscheiden lassen. Man könnte den Sauerstoff aus dem Blute durch Kohlenoxyd oder besser durch ein indifferentes Gas, etwa Stickstoff verdrängen, oder Erstickungsblut oder durch künstlichen Zusatz reducirender Substanzen sauerstofffrei gemachtes Blut anwenden und solches Blut nach Zusatz von Benzoesäure und Glykokoll unter Abschluss der atmosphärischen Luft durch die Nieren leiten. Würde auch in diesem Falle Hippursäure gebildet, so wäre damit entschieden, dass die Blutkörperchen nicht als Sauerstoffträger sondern in anderer Weise bei der Bildung der Hippursäure mitwirken.

Dass mit Hülfe der Durchleitungsversuche an der ausgeschnittenen Niere noch eine Reihe anderer, wichtiger Fragen über die Vorgänge des Stoffwechsels im Thierkörper, insbesondere über den Ort der Harnstoffbildung, über die Vorstufen des Harnstoffes u. s. w. sich könnte entscheiden lassen, brauchen wir wohl kaum hervorzuheben. Von besonderem Interesse scheint es uns, zu untersuchen, ob das kohlensaure Ammon, dessen Umwandlung in Harnstoff beim Durchtritt durch den Thierkörper neuere Beobachtungen wahrscheinlich machen, diese Umwandlung in den Nieren erleidet. Dieses wäre ein der Hippursäurebildung vollkommen analoger Process. Bisher haben wir den Versuch nicht ausgeführt, weil es uns noch nicht gelungen ist, eine für unsere Zwecke genügend genaue Methode des Nachweises und der quantitativen Bestimmung des Harnstoffes ausfindig zu machen.

Strassburg i. E., den 12. August 1876.

XV.

Die therapeutische Bedeutung des Tätowirens der Hornhaut.

Von

Dr. Otto Holm,
Assistent an der ophthalmologischen Klinik zu Kiel.

(Hierzu Taf. I u. II.)

Jedermann, der die verunstaltenden Narben der Cornea, welche nach heftigen Entzündungen derselben zurückbleiben, einmal gesehen hat, wird es begreiflich finden, dass schon zu den Zeiten der ersten Anfänge einer Heilkunst die Jünger derselben darauf bedacht waren, durch Vernichtung der blendend weissen Farbe und durch Einimpfung von dunklen Pigmentstoffen diese Entstellung weniger auffallend zu machen.

So wird uns von Anagnostakis erzählt, dass Galen in einer allerdings sehr primitiven Weise die Färbung der Hornhautflecke versuchte; seine Methode bestand darin, die Leukome mit einer glühenden Sonde zu berühren und auf die exulcerirten Stellen ein feines Pulver von Galläpfeln und einem Kupferpräparat zu legen. Dann scheint die Sache in Vergessenheit gerathen zu sein, wenigstens finden sich in der Literatur keine Bemerkungen darüber und erst im 19. Jahrhundert wurden abermals Versuche von Franz Schuh gemacht, dem 1861 Rava folgte; letzterer wandte Gerbsäure und Eisensulphat an, wurde aber durch einen Fall von Panophthalmitis mit nachfolgender Atrophia bulbi von weiteren abgeschreckt. Zur vollen Geltung kam die Tätowirung der Cornea durch von Wecker, der 1870 seine ersten Resultate veröffentlichte. Seine Methode fand eifrige Nachahmer; von allen Seiten kamen Berichte günstiger Resultate; verschiedene Färbemittel und Färbungsmethoden wurden vorgeschlagen, aber auch jetzt fehlte es nicht an ungünstigen Ausgängen, wie nachfolgender Hypopyon-Keratitis, Cyclitis etc.

Diese ungünstigen Ausgänge kommen nach den Erfahrungen von Herrn Prof. Völckers nicht auf Rechnung der Methode, sondern auf Kosten des Farbstoffes. Seitdem in der Kieler ophthalmiatrischen Klinik nur die echte chinesische Tusche angewandt wird, hat sich nie eine abnorme Reizung gezeigt, es sei denn, dass bei den durch vordere Synechien complicirten Fällen eine geringe Reizung von 24—48stündiger Dauer dem Patienten einige Unbequemlichkeit gemacht habe.

Unter den Cautelen, die von mehreren Seiten zu beobachten angegeben sind, ist mir besonders die Warnung aufgefallen, bei vascularisirten Maculis die Gefässe anzustechen, eine Warnung, die ich mit den hier gemachten Erfahrungen absolut nicht in Einklang zu bringen im Stande bin. Ich habe mir es deshalb zum Vorwurf dieser kleinen Arbeit gemacht, gerade das Anstechen der Gefässe und ein möglichstes Eindringenlassen der Färbesubstanz in dieselben zu empfehlen, wodurch dem kosmetischen Effect zugleich ein therapeutischer hinzugefügt werden soll.

Herr Professor Völckers, dem ich das Material und die freundliche Anleitung zu dieser Arbeit verdanke, hat schon seit einer Reihe von Jahren die Tätowirung der Cornea als Heilmittel in Anwendung gebracht. Er machte die Beobachtung, dass Leute, welche an der hier im Lande häufig vorkommenden Keratitis rebellis litten, bei denen er aus kosmetischen Gründen die Macula tätowirte, von Stund an auch von ihren Recidiven befreit waren, eine Beobachtung, die sich später bei einer Anzahl von Fällen vollkommen bestätigte. Bei der Tätowirung dieser Hornhäute wurde das Anstechen der Gefässe durchaus nicht vermieden, sondern es wurde vielmehr beobachtet, wie die Tusche bald in ein solches Gefässbäumchen hineindrang und dasselbe vollkommen ausfüllte, bald von dem Einstichskanal aus dichotomisch sich theilende Ausläufer die Färbesubstanz weiter trugen.

Auf diese Beobachtungen gründete Herr Professor Völckers das Raisonnement: „Die Disposition zu neuen Entzündungen bei vascularisirten Hornhautnarben liegt in den Gefässen derselben. Das Tätowiren bringt diese Gefässe entweder schon im Stamm oder in den capillären Endigungen zur Obliteration und bietet somit eine Sicherstellung vor Rückfällen.“

Bei Durchsicht der auf Tätowirung Bezug habenden Literatur fand ich, dass die Beobachtung der therapeutischen Wirkung der Tätowage auch schon von anderer Seite gemacht. H. Adler gibt in der Wiener medicin. Wochenschrift von 1873 die Krankenge-

schichte einer an Hornhautnarben nach Blenorrhoe leidenden jungen Dame, welche an recidivirender Keratitis vesiculosa leidet. Adler erzählt, dass nach verschiedenen erfolglosen therapeutischen Eingriffen er in der zur Beseitigung der Entstellung beabsichtigten Tätowirung zugleich ein neues Mittel zur Beseitigung der K. vesiculosa gefunden habe. Da dieses der einzige Fall einer therapeutischen Wirkung der Tätowirung ist, den ich in der Litratur habe auffinden können, und da über die Art und Weise der Einwirkung des Pigmentes nichts gesagt ist, so halte ich mich berechtigt, gestützt auf die Erfahrungen, die in hiesiger Klinik gemacht sind, weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen. Was zuvörderst den Verlauf der Krankengeschichten unserer Patienten betrifft, so ist derselbe in allen Fällen ein annähernd gleicher. Es sind Leute der verschiedensten Alters- und Berufsklassen, die seit Jahren an recidivirenden Hornhautentzündungen leiden; sie begeben sich in ärztliche Behandlung, es wird ihnen Ruhe anempfohlen, die geeignete Behandlung eingeleitet und in kurzer Zeit schwinden die entzündlichen Erscheinungen, die Geschwüre repariren sich und die Patienten werden mit Hinterlassung einer vascularisirten Narbe als geheilt entlassen. So wie sie sich wieder den Schädlichkeiten ihres Berufes und den Rauhigkeiten der Witterung aussetzen, treten neue Entzündungen auf, die alte Narbe exulcerirt von neuem, und so zieht sich das Leiden Jahre lang hin, bereitet dem Patienten endlose Pein, dem Arzte viele und vergebliche Mühe und setzt ein so kostbares Organ des menschlichen Körpers immer neuen Attaquen aus, welche schliesslich das Aufhören seiner Function zur Folge haben können. Diese Fälle sind es, wo die Tätowirung der Cornea, in einer von Entzündungserscheinungen freien Periode, in kleinen Intervallen ausgeführt, so grossen Nutzen gewährt und mit einem Schlage, wenn die Tätowirung eine ausgiebige und die Macula dicht mit Tuschtüpfelchen imprägnirt ist, die Anfälle coupirt.

Der älteste Fall, der in dieser Weise behandelt ist, betrifft eine Wärterin der hiesigen Augenklinik, an welcher vor 5 Jahren die Tätowirung vollführt wurde und die seitdem nicht die geringste Entzündung ihres Auges erlitten hat. Die Gefässe sind vollkommen von der Cornea verschwunden und die Macula ist noch heute dicht mit Tusche imprägnirt. Das Verschwinden der Gefässe ist allerdings nicht in allen Fällen constatirt, da die Patienten sich der weiteren Beobachtung entziehen. Der weitaus grösste Theil der Patienten unserer Klinik kommt von auswärts, die Leute scheuen die weiteReise oder halten es nicht für nothwendig den Arzt zu belästigen, wenn ihr

Augenleiden sie nicht dazu zwingt. Eine Abnahme der Zahl der Gefässe bald nach der Tätowirung ist häufiger beobachtet, sowie auch das Eintreten der Tusche in die Gefässe in vielen Fällen unmittelbar nach der Ausführung des Tätowirens constatirt werden konnte.

Die Erkenntniss, dass die Disposition zu Recidiven in dem Bestehen der Gefässe liege, hat übrigens schon längst in der Therapie ihren Ausdruck gefunden, ich brauche nur an die Circumcisio corneae etc. zu erinnern. Es lässt sich also sehr wohl denken, dass durch das Eindringen der Tusche in die Capillaren der Gefässe resp. der Venenwurzeln, welche bekanntlich den eigentlichen Entzündungsherd repräsentiren, — die Circulation gestört und somit die Vulnerabilität der Narbe vermindert werden kann. Mit der Zahl der verstopften Gefässchen wächst natürlich die Sicherheit vor Recidiven. Gelingt es uns die Narbe ganz aus der Blutcirculation zu eliminiren, so können wir eine Rückbildung der Gefässe auch in dem Reste der Hornhaut erwarten und mit derselben eine Sicherstellung der Hornhaut vor Recidiven.

Wie schon oben bemerkt, hat Herr Professor Völckers bei der Tätowirung der beschriebenen Fälle beobachtet, dass hie und da, wenn eine kleine Blutung auftrat oder auch ohne dieselbe eine Embolie resp. Injection eines Gefässbäumchens stattfand, bald eines grösseren Astes, bald eines kleinen Capillarnetzes, kenntlich durch eine diffuse streifige oder netzförmige Schwarzfärbung. Gestützt auf diese Beobachtungen machte ich mich daran, an Kaninchenaugen einen ähnlichen Process hervorzubringen. Zu dem Zwecke brachte ich im Centrum der Cornea einen kleinen Substanzverlust hervor und ätzte die betreffende Stelle leicht mit dem Höllensteinstifte. Am folgenden Tage zeigte sich eine geringe eitrige Infiltration um die Wunde und eine Injection der conjunctivalen und episcleralen Gefässe am Cornealrande, sowie eine geringe conjunctivale Secretion eitriger Natur. Nach einigen Tagen bei täglich wiederholten leichten Reizungen resp. einmaligem Touchiren mit dem Stifte, bildete sich ein capillares Randschlingennetz, welches allmählich auf der Cornea weiter wanderte, bis es das Geschwür erreichend in demselben confluirte. Nach 4 Wochen circa, von der ersten Reizung an gerechnet, wird die erste Tätowirung unternommen, es werden Gefässe getroffen und sorgfältig vor jedem neuen Einstich das Blut weggewischt.

Die Tätowage wird von nun an jeden dritten Tag wiederholt.

Ich unternahm dieselbe in der Weise, dass ich möglichst am

Rande der Cornea einzustechen suchte und mit möglichster Verletzung der daselbst verlaufenden Gefässe. Nach zweimal vierundzwanzig Stunden war regelmässig die Reizung verschwunden und konnte von Neuem tätowirt werden. Die Zahl der einzelnen Sitzungen bei den verschiedenen Thieren schwankt zwischen zehn und zwanzig, je nachdem das Haften der Tusche gelungen war. Fünf Tage nach der letzten Tätowirung, nachdem jegliche Injection der pericornealen Zone und der Conjunctiva verschwunden, die Augen absolut reizlos waren, tödtete ich meine Thiere und enucleirte die Bulbi. Ich werde versuchen ein Bild des Status der Cornea am herausgenommenen Augapfel zu geben.

In der Mitte der Cornea befindet sich ein etwas das Niveau derselben überragender Fleck von kaum Hirsekorngrösse von dichtem undurchsichtigem Narbengewebe und auffallend schwarzer Färbung und glänzend glatter Oberfläche.

Im Rande der Cornea und theilweise noch im Scleralbord befinden sich die Einstichsstellen der Tätowirnadel. Dieselben bilden keine zusammenhängende schwarze Trübung, sondern zwischen denselben befinden sich lichtere Stellen. Bei Lupenvergrösserung erkennt man feine Ausläufer von den Einstichsstellen ausgehend. Zwischen diesen Einstichsöffnungen und der Macula centralis ist eine vollkommen freie durchsichtige Zone makroskopisch normalen Hornhautgewebes. An den fünf Augen ist auf der Cornea keine Spur von Gefässen zu erkennen und nur an dem sechsten zeigt sich ein Gefässchen deutlich mit blossem Auge sichtbar, welches die tätowirte Stelle mit der Macula verbindet. Nachdem die Augäpfel in Müller'scher Lösung gehärtet waren, ging ich an die mikroskopische Untersuchung. Ich machte die Schnitte in der Weise, dass die Einstichsstelle der Tätowirnadel und die Macula in einer Ebene senkrecht auf die Cornealfläche getroffen wurde. Das Epithel zeigte sich unverletzt resp. regenerirt. Die Tätowirnadel hatte die Lamellen der Cornea durchstossen, dieselben zum Theil aus ihrer Lage nach unten verschoben, zum Theil beim Herausziehen nach oben zerrissen, wodurch viereckige Lücken gebildet waren und die Lamellen wie Bündel zusammengerafft erschienen (Fig. 1 *d* u. 2 *b*, Taf. I u. II). Die Tusche befand sich in grosser Menge im Stichkanal; kleine spindelförmige und konische Ballen, theils reihenweise, theils vereinzelt waren in die Spalträume der Cornea eingedrungen (Fig. 3 *d*). Die Stichkanäle durchsetzten durchschnittlich zwei Dritttheile der eigentlichen Hornhautsubstanz. Die zwischen der Macula und der Einstichsstelle gelegene corneale Zone zeigte sich frei. Die Macula

stellte ein Gewirr von diffus schwarz gefärbten Narbensträngen dar, untermischt mit lichteren braunen und ins Violette spielenden Partien, in deren Zwischenräumen schwarze, den oben beschriebenen ähnliche Ballen lagen. Der ganze Fleck war vom übrigen Hornhautgewebe durch eine intensiv schwarze Contour scharf begrenzt (Fig. 1 *e*).

Dieses Bild verglichen mit anderen mit Argentum nitricum behandelten Präparaten liess mich nicht in Zweifel darüber, dass ich es hier mit der Wirkung des Höllensteinstiftes zu thun hatte; um also zu einem reineren Bilde zu gelangen, musste ich meine Versuche modificiren. Ich präparirte mir wieder. eine Anzahl von Kaninchenaugen, die ich theils mit dem Argent. nitric.-Stift, theils mit einem aus Chlorzink und Kal. nitric. zusammengesetzten Stifte behandelte.

Eine mit Argentum nitric. hervorgebrachte Macula zeigte mikroskopisch dasselbe Bild wie oben beschrieben. Um einen Controlversuch zu machen, tätowirte ich solche mit Argent. nitric. behandelten Augen, wie beim ersten Versuch am Rande, mit Berlinerblau. Die Tätowirung mit Berlinerblau in Wasser verrieben hat den Nachtheil, dass man immer nur ein bis zwei Stiche auszuführen im Stande ist und sehr schnell tätowiren muss, da die Masse in der Rinne der Nadel sofort eintrocknet und schlecht zum Haften zu bringen ist. Um diesem Uebelstande abzuhelfen, verrieb ich dasselbe mit reinem Oleum olivar., worauf aber die Hornhaut mit Eiterinfiltration um die Einstichsöffnung herum energisch reagirte.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte die Verhältnisse an den Einstichskanälen wie oben, die schwarze Macula frei von jeglichem blauen Pigment. — Die Aetzung der Cornea mit dem Chlorzinkstift zum Zwecke der Vascularisation war eine viel schwierigere. Während es mir gelang mit dem Höllensteinstift in ein bis zwei Wochen die schönste Gefässentwicklung auf der Cornea zu gewinnen, vergingen jetzt 4 bis 5 Wochen, ehe ich einen brauchbaren Pannus hervorbrachte. Trotz der sorgfältigsten centralen Berührung mit nachfolgendem Abtrocknen und Reinigen des Conjunctivalsackes, verbreitete sich die weisse Trübung diffus über die ganze Cornea und erst nach lange fortgesetztem täglichen energischen Touchiren gelang es die Gefässe von der ganzen Peripherie her in Anmarsch zu bringen. Nach vollendeter Vascularisation wartete ich acht Tage, bis die Narben sich einigermassen consolidirt hatten; die Cornea hatte sich dabei von der Peripherie her aufgeklärt und nur das Centrum war leukomatös getrübt. Ich tätowirte nun wie oben am

Rande, mit möglichster Verletzung der Gefässe theils mit Berliner blau, theils mit chinesischer Tusche. Jeden zweiten Tag wurde tätowirt, im ganzen circa 10 Sitzungen gehalten und nach der letzten sofort die Thiere getödtet und die Augen enucleirt. Die Präparate wurden in Müller'scher Lösung gehärtet.

Während ich die zuerst präparirten Augen enucleirt hatte, nachdem fünf Tage nach der letzten Tätowirung verstrichen waren, in einem Zustand, in welchem nur eins der sechs Augen noch den Verlauf eines einzigen Gefässes erkennen liess, so beeilte ich mich, die letzten Versuchsaugen sofort nach dem letzten Tätowiren herauszunehmen, wodurch ich zwei Vortheile der Untersuchung gewann. Erstens war ich im Stande die Hornhäute sämmtlich noch im Zustande reichlicher Vascularisation zu untersuchen, zweitens konnte ich die Veränderungen, die durch das Einstechen der Nadel hervorgebracht waren, frisch beobachten.

Die mikroskopische Untersuchung, wobei die Schnitte in derselben Weise, wie oben, ausgeführt wurden, zeigte ähnliche Bilder, wie die vorher untersuchten Präparate.

An den Einstichsöffnungen der letzten Tätowirung war das Epithel durchbrochen und mit der Nadel trichterförmig nach innen eingestülpt, im übrigen regenerirt. Die Masse der Färbesubstanz in den frischen Stichkanälen war im Vergleich zu älteren eine bedeutend grössere (Fig. 2*a* u. *b*). Die Zahl der Gefässe war ebenfalls eine grössere als bei den ersten Versuchen.

Die im Längsschnitt getroffenen Gefässe zeigten zum Theil ein offenes oder namentlich in ihren Endzweigen gar kein Lumen, zum Theil waren sie mit reinem Blut gefüllt. Die in der Nähe der Einstichsöffnungen gelegenen waren zum Theil ausgefüllt mit einer Mischung von Blut und Farbesubstanz (Fig. 2*c*); andere, und ich möchte annehmen, dass dies die zuerst getroffenen sind, waren ausgestopft mit einzelnen und reihenweise aneinander gelagerten, länglich spindelförmigen blau resp. schwarzen Massen. Dabei zeigt sich, dass diese Anhäufung namentlich an den Bifurcationsstellen eine besonders grosse ist (Fig. 1*b*). An diesen Theilungsstellen der Gefässe ist es am deutlichsten sichtbar, dass die Färbesubstanz wirklich in dem Lumen liegt und dasselbe vollkommen ausfüllt; hier zeigt sich bei stärkerer Vergrösserung deutlich die Gefässwand den Pigmentthrombus umschliessend; in den kleinen Ausläufern dagegen, die zum Theil gar kein Lumen mehr zeigen und die nur als die aneinander gelegten Wände der Intima erscheinen, liegt der Farbstoff in den Endothelzellen (Fig. 1*b*).

Die wenigen getroffenen Querschnitte von Gefässen sind meistens leer (Fig. 1 *a* u. 2 *d*); wenige mit Blutcoagulis verstopft und nur in einem Präparate ist es mir gelungen, die vollkommene Ausfüllung mit Tusche nachzuweisen (Fig. 3 *a*). Aber auch dieses Bild ist nicht ganz rein; wir sehen mehrere dicht mit Tusche imprägnirte Ballen, die von einer eigenen Membran umgeben sind. Die lichteren Partien zwischen den einzelnen Tuschpartikelchen würden hier eher für einen Protoplasmaklumpen sprechen, der den Farbstoff in sich aufgenommen hat, als für einen festen Thrombus, und müssen wir es nicht allein dahingestellt sein lassen, ob auf diese oder auf jene Weise eine Verstopfung des Gefässes zu Stande gekommen ist, sondern auch ob wir es hier überhaupt mit einem Gefässlumen oder nur mit einem in der Substanz der Cornea eingebetteten Protoplasmaballen zu thun haben (Fig. 3 *a*).

Ausserdem findet sich die Farbesubstanz entfernt von der Einstichsöffnung, meistens dicht unter dem Epithel in diffuser Verbreitung und hie und da zerstreut in feiner Vertheilung oder als Inhalt der weissen Blutkörperchen, resp. Wanderzellen weit von den Einstichsstellen verschleppt. Als besonders auffallende Erscheinung möchte ich noch hervorheben, dass auch die Endothelien der Gefässe die Färbesubstanz in sich aufgenommen haben, eine Thatsache, für deren Zustandekommen ich keine Erklärung zu geben weiss. Wohl aber möchte ich diese Beobachtung für die in dieser Arbeit aufgestellte Hypothese verwenden. Wenn einerseits wirkliche Thromben und Embolien der Gefässe durch das Mikroskop nachgewiesen sind, welche entschieden eine Obliteration des Stammes zur Folge haben müssen, so kann andererseits diese letztere ebenfalls durch Veränderungen der Gefässwand zu Wege gebracht werden. Es wäre sehr wohl denkbar, dass die Imprägnirung der Endothelzellen der Intima mit Tusche oder Berlinerblau die ganzen Ernährungsverhältnisse der Gefässwand so veränderte, dass daraus nothwendig eine Obliteration des Gefässes resultiren muss. Die Frage, wie die Farbesubstanz dahin gelangt, ob von aussen durch Wanderzellen oder aus dem Lumen des Gefässes resorbirt, muss ich allerdings unbeantwortet lassen.

Eine andere Beobachtung, die ich bei Durchsicht der mikroskopischen Bilder gemacht habe, scheint mir ebenfalls noch der Erwähnung werth.

An dem einen Auge, welches mit Tusche behandelt wurde, waren durch Verwechslung einige Berlinerblaustiche hineingelangt. Ich wurde erst bei der mikroskopischen Untersuchung darauf auf-

merksam, indem ich in dem schwarzen Präparate einen vereinzelten blauen Stichkanal vorfand. Zugleich zeigte sich, dass einzelne der in der Umgebung dieser Einstiche liegenden Farbeballen resp. mit Farbstoff imprägnirten Wanderzellen theils einen blauen Kern mit schwarzem Tuschrande darstellten, theils an einem Ende mit Berlinerblau, am anderen Ende mit chinesischer Tusche gefüttert waren (Fig. 3*c*).

Herr Professor Dr. Heller, der mir bei der Untersuchung und Deutung meiner mikroskopischen Präparate in zuvorkommender Weise Hülfe leistete, veranlasste mich noch einen Controlversuch zu machen. Nachdem ich in der gleichen Weise wie oben an einem Kaninchen beiderseits eine vascularisirte Hornhautnarbe hervorgebracht hatte, tätowirte ich zu einer Zeit, wo die Gefässentwicklung auf beiden Augen nahezu eine gleiche war, das rechte Auge mit chinesischer Tusche circa acht Tage hindurch, täglich eine Sitzung haltend. Nach Verlauf dieser acht Tage hatte sich das nicht tätowirte Auge wenig verändert; die Vascularisation war eine reichlichere als auf dem tätowirten Auge. Um eine bessere Uebersicht über das Verhalten der Gefässe zu gewinnen, wurde der Kopf mit einer Mischung von Berlinerblau mit Leim injicirt. Schon mit blossem Auge zeigte sich die Injection der Cornealgefässe beiderseits als eine sehr gelungene. Die mikroskopische Untersuchung ergab die Zahl der Gefässe des rechten Auges als eine bedeutend geringere; die Verbreitung der Tusche hatte in derselben Weise stattgefunden wie in den vorher untersuchten Augen.

Nirgends habe ich gesehen, dass die hellblaue Injectionsmasse, welche zum Theil mit Blut gemischt die Gefässe straff ausfüllte mit einem grösseren Tuschballen in Berührung stand. Dagegen trat wiederum das Vorhandensein der Tusche in den Endothelzellen deutlich hervor und es gehören Bilder, in denen die Injectionsmassen einer- oder beiderseits von perlschnurartig aneinander gereihten konischen Tuschballen begrenzt sind, nicht zu den Seltenheiten.

Die wunderbaren Gestaltungen der mit Argentum nitricum hervorgerufenen Geschwüre, die mannigfache und auffallende Vertheilung des Farbstoffes, das Verhalten der sich rückbildenden Gefässe, das Alles eröffnete mir ein weites Feld fernerer Untersuchungen, die aber vorläufig weit den Rahmen und das Gebiet meiner vorliegenden Arbeit überschreiten würden.

Es genügt mir, das Resultat meiner Experimente mit dem aus der Empirie hervorgegangenen Raisonnement in Einklang gebracht zu haben und ich habe die feste Hoffnung, dass sich die empirische

Voraussetzung, von der ausgegangen ist, auch anderwärts bestätigen wird und dass die Tätowirnadel in der Hand der Ophthalmologen nicht nur ein harmloses Verschönerungsmittel bleiben wird, sondern auch sich bewähren wird als eine schneidige Waffe gegen das Heer rebellirender Hornhautentzündungen.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel I u. II.)

Fig. 1 gibt das Uebersichtsbild eines ganzen Schnittes, der vom Scleralbord bis über die Kuppe der Cornea hinüberreicht und senkrecht zur Cornealfläche geführt ist. Unter *e* befinden sich die schwarzen Contouren des mit dem Höllensteinstifte hervorgebrachten Geschwüres, welches eine durch scharfe Contouren begrenzte Dreitheilung sehen lässt; das bedeckende Epithel ist von den Rändern her in der Regeneration begriffen. An der Grenze des Schnittes im Scleralbord sind leere Gefässquerschnitte sichtbar, von denen ein längsverlaufendes Gefäss ausgeht. An den Bifurcationsstellen derselben (*b*) sieht man die Anhäufung des Farbstoffes (Berlinerblau) im Lumen des Gefässes liegend. In den Ausläufern des Gefässes liegt das Pigment z. Th. im Lumen, z. Th. in den Endothelzellen der Intima. *a* ebenfalls quergetroffene Gefässlumina. *c* zeigt das Bild eines in der Rückbildung begriffenen Gefässes. *d* ist eine Andeutung des Einstichskanals. Die Lamellen der Cornea sind zusammengerafft.

Fig. 2. *a* frischer Stichkanal: Epithel nach innen trichterförmig eingestülpt. Die Tusche liegt zum grössten Theil noch im Kanal. Nur unter *e* ist die Tusche vermischt mit Blutkörperchen in einer Ricktung gelagert, die auf der Richtung des Stichkanals fast senkrecht steht. *b* Stichkanal von einigen Tagen, die Tusche ist z. Th. aus dem Kanal herausgewandert. Der Kanal ist geschlossen und das Epithel z. Th. regenerirt. *d* leeres Gefässlumen. *c* längsgetroffenes Gefäss, ausgestopft mit Blut, vermischt mit Tuschpartikelchen, die z. Th. in den weissen Blutkörperchen liegen.

Fig. 3. *a* Gefässquerschnitt, ausgefüllt mit Tusche resp. tuschhaltigen Protoplasmaballen. *b* Gefässe in der Rückbildung begriffen. *c* Wanderzellen, sowohl mit Berlinerblau, als mit Tusche imbibirt. *d* Tuschballen in den interstitiellen Räumen der Cornea gelagert.

XVI.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Universität Greifswald (Prof. Dr. Eulenburg).

Ueber die Phosphorsäure im Urin unter dem Einflusse excitirender und deprimirender Mittel.

Von

Dr. Struebing.

Die Arbeiten von Zülzer[1]) haben in der letzten Zeit die Aufmerksamkeit auf die Phosphorsäure im Urin gelenkt, deren Vorhandensein in demselben man allerdings schon lange kannte, deren Ursprung man aber verschieden angab und von deren Bedeutung man darum eine irrthümliche Vorstellung hatte. Wenn einige Autoren auch schon auf Grund von Untersuchungen einen Zusammenhang der Phosphorsäure-Ausscheidung mit der Nerventhätigkeit vermuthet hatten, indem sie wahrgenommen, dass einerseits nach geistiger Thätigkeit die Menge der Phosphorsäure im Urin sich vermehrte (Mosler[2])), dass andererseits im Schlaf, bei der Unthätigkeit des psychischen Organes, eine Zunahme der Erdphosphate und ein Sinken der Alkaliphosphate (Boeker[3])) eintrat, hatte Donders[4]) dann die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges der Phosphorsäure-Ausscheidung mit dem Nervenstoffwechsel ausgesprochen, so traten diesen Ansichten wiederum Andere entgegen, welche die Phosphorsäure lediglich als ein Endproduct der Zersetzung der Albuminate auffassten: so Bidder und Schmidt, welche zu dem Schlusse kamen,

1) Ueber das Verhältniss der Phosphorsäure zum Sticksoff im Urin. Virchow's Archiv für patholog. Anatomie u. Physiologie u. s. w. 66. Bd.

2) Beiträge zur Kenntniss der Urinabsonderung bei gesunden, kranken und schwangeren Personen. Giessen.

3) Archiv für gemeinsch. Arbeiten. 2. Bd.

4) Physiolog. d. Menschen. Deutsch von Theile. 1856.

dass „die Phosphate als stete Begleiter der Albuminate nach Betheiligung jener am Stoffwechsel in den intermediären und Endausscheidungen erscheinen“ [1]), so Pettenkofer, Voit, Bischoff und Andere. — Bischoff schliesst seine Besprechung des Verhältnisses der Phosphorsäure zum Stickstoff in den Ausscheidungen mit den Worten: „Stickstoff und Phosphorsäure steigen und fallen also miteinander.“ [2])

So fasste man denn die Phosphorsäure als ein Zersetzungsproduct der Albuminate auf und nahm demnach an, dass das Verhältniss derselben zum Stickstoff im Urin ein constantes sei, bis Engelmann dann das Irrthümliche dieser Ansicht nachwies, indem er zeigte, dass bei körperlicher Arbeit dieser von Bischoff angenommene Parallelismus der P_2O_5 und des N nicht Stand halte. Bischoff fand dann auch selbst, dass ebenfalls der Hunger diesen Parallelismus zerstöre, indem die P_2O_5-Ausscheidung im Verhältniss zur N-Ausscheidung wachse. Ferner sprachen auch die von Forster [3]) unternommenen Fütterungsversuche von Thieren nicht für die Bidder-Schmidt-Bischoff'sche Ansicht. Die Thiere erhielten eine möglichst eiweissreiche, aber an Salzen arme Nahrung, und sie schieden einerseits mehr P_2O_5 aus, als in dem gereichten Futter enthalten war, andererseits auch mehr P_2O_5 im Verhältniss zum N, als möglich wäre, wenn etwa das Plus von P auf einen Zerfall des Eiweisses bezogen werden sollte.

So zeigte sich denn, dass das Verhältniss zwischen P_2O_5 und N in den Ausscheidungen doch kein so constantes war, als man angenommen, dass der N und die P_2O_5 nicht, wie Bischoff geglaubt, miteinander stiegen und fielen, sondern dass Ursachen existirten, welche das Verhältniss zu einem wechselnden machten. Forster fasste das Plus von P_2O_5, welches beim absoluten Hunger, wie auch beim Salzhunger, im Verhältniss zum N ausgeschieden wurde, als zum grössten Theile aus den Knochen stammend auf und trat Weiske, welcher durch Analyse der Knochensubstanz einer in Folge von Salzhunger zu Grunde gegangenen Ziege den Beweis zu liefern suchte, dass die P_2O_5 nicht aus der Knochensubstanz stamme, da diese unverändert sei, mit der Ansicht entgegen, dass bei einem physiologischen Schwanken des P-Gehaltes gleicher Knochen der beiden Seiten,

1) Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Zittau u. Leipzig 1852.

2) E. Bischoff, Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure durch den Thierkörper.

3) Beiträge zur Ernährungsfrage. Zeitschrift für Biologie. IX. S. 369.

welcher bis zu 1 pCt. gehe, der Einfluss eines Verlustes nicht zu erkennen sei, welcher nur eine Veränderung von ca. 1/2 pCt. setze. Doch mit Recht macht Zülzer[1]) gegen Forster geltend, dass, wenn das Plus von P_2O_5 beim Hunger wirklich aus der Knochensubstanz stamme, alsdann, wie die P_2O_5 so auch die Erden, an die sie im Knochen gebunden, in den Ausscheidungen erscheinen müssten, was aber nicht der Fall ist.

Zülzer schliesst nun mit Recht, da die Knochensubstanz nicht wie nöthig an der P_2O_5-Ausscheidung sich betheiligt, dass die P_2O_5 noch auf die Zersetzung eines anderen Stoffes zuruckzuführen sei, nämlich auf die Zersetzung des Lecithins, welches, „obwohl bei jeder Zellenbildung und als wesentlicher Bestandtheil des Nervenmarkes von grosser Bedeutung, bei den Untersuchungen über den Stoffwechsel bisher keine Berücksichtigung gefunden hat."

Wie im Eiweisskörper neben dem N auch die P_2O_5 ist, so sind beide Stoffe auch im Lecithin enthalten, aber während im ersteren der N bedeutend überwiegt, ist im letzteren bedeutend mehr P_2O_5 im Verhältniss zum N enthalten.

Der Urin zeigt nun bei einer gewissen Gleichmässigkeit der Ernährung und des Stoffwechsels ein gleichmässiges Verhalten in den Ausscheidungsproducten, also auch in den Ausscheidungen des N und der P_2O_5, — das Verhältniss der P_2O_5 und des N ist „stabil", wie Zülzer es nennt — beim Wechsel der Ernährung und weiter bei Veränderung des Stoffwechsels, wenn derselbe entweder im Fleische oder in der Nervensubstanz sich absolut oder relativ, d. h. im Verhältniss zu dem anderen sich steigert, wird auch im Urin das Verhältniss zwischen N und P_2O_5 ein wechselndes, es wird nach Zülzer „labil".

Zuerst also ändert sich das Verhältniss zwischen N und P_2O_5, welches vorher bestanden, wenn das Ernährungsgleichgewicht, in dem das Versuchsobject sich bisher befunden, gestört wird.

Während bei einer an P_2O_5 constant zusammengesetzten Nahrung das Verhältniss des N zur P_2O_5, „der relative Werth der P_2O_5" — mit diesem Namen bezeichnen wir im Folgenden mit Zülzer obiges Verhältniss — gleich bleibt, so wächst, wenn P_2O_5-reichere Nahrung eingeführt wird, die relative Menge der P_2O_5 im Urin. — Als solche Nahrung können wir die Kartoffeln bezeichnen, in denen nach Moleschott auf 100 N 85,5 P_2O_5 kommen. Wird dieser Nahrung noch Fett hinzugesetzt, so tritt eine verhältnisssmässige sehr bedeutende Steigerung der Phosphate im Urin ein.

1) Separatabdruck S. 56.

Ob der Grund dieser Erscheinung nun wirklich in dem Umstande zu suchen ist, dass die Bedingungen zur Entstehung des für den Nervenstoffwechsel sicherlich sehr bedeutungsvollen Lecithin in diesem Falle mehr gegeben sind, indem zwei Hauptbestandtheile desselben, Glycerin und P_2O_5 gleichzeitig eingeführt werden, ob alsdann dem Fette wirklich eine grössere Bedeutung für den Nervenstoffwechsel beigemessen werden muss, wie Zülzer es vermuthet, lassen wir dahingestellt. Thatsache aber ist es, dass diese Erscheinung des Wachsthums der relativen Menge P_2O_5 bei Fütterung mit P_2O_5-armer Nahrung und Fett nicht eintritt und dass diese Erscheinung mit den bisher bekannten Eigenschaften des Fettes nicht in Verbindung gebracht werden kann.

Auch die Gehirnmasse kann als eine an P_2O_5 sehr reiche Nahrung betrachtet werden und bei Fütterungsversuchen mit derselben nimmt der relative Werth der P_2O_5 bedeutend zu, wie die Tabellen von Zülzer zeigen.

Bei Fütterung mit Nahrung, welche weniger P_2O_5 enthält, z. B. mit fettfreiem Fleisch, ist der relative Werth der P_2O_5 ein geringerer In solchem Fleische kommen auf 100 N 13 P_2O_5.

Im Allgemeinen kann man sagen, dass der relative Werth der P_2O_5 bei reinen Fütterungsversuchen mit ausreichender Nahrung, mit Ausschluss des Fettes, über welches wir oben bereits Erwähnung gethan, unter Verhältnissen, wo der Stoffwechsel nicht anderweitig pathologisch verändert wird, gemäss der Einnahme steigt und fällt.

Auf das Verhalten der P_2O_5 beim Hunger wollen wir hier nicht näher eingehen. Zülzer hat zwei seiner Versuche mit fünf anderer Beobachter zusammengestellt. Das eigenthümliche Verhalten der P_2O_5 scheint, wenn man das Voit'sche Gesetz vom Verlust der Gewebe beim Hunger zu Grunde legt, nachdem die Nervensubstanz gerade die geringste Einbusse erleidet, darauf hinzuweisen, dass beim Hunger noch andere Quellen für die P_2O_5-Ausscheidung eröffnet werden. Spätere Arbeiten werden vielleicht diesen dunklen Punkt erhellen.

Anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn das Stoffwechselgleichgewicht durch irgend welche Einflüsse gestört wird.

Offenbar steht der Stoffwechsel in den Zellen unter dem Nerveneinfluss, wie Pflüger es für die Zellen der Speicheldrüse nachgewiesen hat. Unter dem Einfluss der Nervenreizung nimmt das Protoplasma, wie wir es beim Muskel u. s. w. sehen, eine saure Reaction an; es werden also sauer reagirende Zersetzungsproducte gebildet, unter deren Einwirkung die Diffusionsverhältnisse der Zellenmem-

branen sich verändern müssen, so dass sie nun Stoffe herein- und heraustreten lassen, denen sie bei ungeschwächter Lebensenergie den Durchtritt entweder ganz verwehren oder doch nur spärlich gestatten. Dass es sich wirklich um Zersetzungen und Oxydationen handelt, lehrt wohl der Umstand, dass die absondernde Drüse sich bedeutend erwärmt.

Ob nun die Nervenreizung, auf Grund deren diese Vorgänge eintreten, peripheren Ursprungs, durch die centripetalen, sensiblen, Nerven auf das Centrum übertragen, von dem sie dann auf die centrifugalen, motorischen Fasern übergeht, oder ob das Centrum selbst direct afficirt wird, immer resultirt eine erhöhte Thätigkeit der durch die gereizten Nerven versehenen Organe, eine Erhöhung des Stoffwechsels in ihnen. In je grösserer Quantität die Organe betroffen werden, desto grösser ist die Oxydation, desto höher die Temperatur, desto reichlicher die Umsatzproducte des erhöhten Stoffwechsels. Indem nun aber die thätigen Organe den anderen das Blut und damit die Stoffwechselgrundbedingungen relativ entziehen, so ist während der Steigerung des Stoffwechselvorganges in einer Organgruppe gleichzeitig der Stoffwechsel in den anderen relativ vermindert. Ranke bezeichnet dies als „Functionswechsel der Organe."

Jede Reizung der Nervencentren ruft also in den Organen, die aus ihnen ihre Nerven beziehen, eine erhöhte Zufuhr von Nahrungsstoffen und vermehrte Abfuhr der Zersetzungsproducte hervor.

Dem entsprechend wächst N bei erhöhtem Stoffwechsel des „Fleisches" in den Ausscheidungsproducten, während die P_2O_5 entsprechend nicht mitwächst, also relativ ihre Menge verringert wird. Bekannte Thatsache ist die Unfähigkeit und Unlust zur geistigen Thätigkeit nach reichlich genossener Mahlzeit; während also hier der Verdauungstractus mit seinen grossen Drüsen in Thätigkeit tritt, wird der Stoffwechsel im Grosshirn herabgesetzt, die Zersetzungsproducte des Stoffwechsels in letzterem werden also relativ in den Ausscheidungen verringert werden, während die des Fleisches — unter welchem Namen wir die Gewebe der Nervensubstanz gegenüberstellen — also die N-Ausscheidungen, relativ wachsen. Bei längerer geistiger Thätigkeit hingegen werden die Zersetzungsproducte der Nervensubstanz, die Phosphate, zunehmen.

Mithin resultirt bei Erhöhung des Fleisch-stoffwechsels oder bei Reizung der Centren der Organe, durch welche diese zur erhöhten Thätigkeit angefacht werden, eine Vermehrung der Ausscheidungsproducte derselben, eine relative Vermehrung des N.

Diesen Annahmen entsprechend sind die Resultate der Zülzer'schen Untersuchungen.

Beim Fieber, bei welchem eine starke Oxydation der Gewebe und dem entsprechend ein stärkerer Stoffverbrauch wohl sicher stattfindet, steigt, wie die Zülzer'schen Tabellen zeigen, die Ausscheidung der N-haltigen Substanzen im Verhältniss zur P_2O_5-Ausscheidung und Zülzer macht ausdrücklich darauf aufmerksam, dass, wie Fälle von kurzem Fieberverlauf beweisen, nicht der Mangel an Nahrungszufuhr die Ursache der Verminderung der relativen Menge der P_2O_5 sei.

Ebenso zeigt sich die Verringerung der P_2O_5 unter der Anwendung excitirender Mittel, unter deren Einfluss entweder die reflectorische Reizung, z. B. von der Schleimhaut der Verdauungswege bei der Einführung per os, oder die directe Reizung der Centren, von der wir oben gesprochen, bei directer Einführung in die Gewebe (subcutane Injection), oder wenn die Stoffe von den Verdauungswegen u. s. w. in die Circulation übergegangen sind, eintritt.

Diesem Stadium der Excitation setzt Zülzer gegenüber das Stadium der Depression; in ihm ändert sich der relative Werth der P_2O_5 dahin, dass er bedeutend zunimmt.

Die normale Erregbarkeit des Nerven ist abhängig von seiner normalen chemischen Constitution und alle Veränderungen des normalen chemischen und physikalischen Verhaltens der Nervensubstanz bedingen zuerst eine Erhöhung, in der Folge eine Verminderung der Erregbarkeit. Doch ist diese Erhöhung der Erregbarkeit nicht als eine Steigerung der Lebenseigenschaften aufzufassen, sondern sie ist vielmehr das erste Stadium der Nervenermüdung.

Wird durch einen Stoff das chemische Verhalten der Nervensubstanz verändert, so folgt zuerst ein, je nach der Wirkungsenergie desselben verschieden langes und starkes Stadium der Erregung; bei längerer Einwirkung des Stoffes auf die Nervensubstanz folgt das Stadium der Ermüdung resp. der Lähmung, welches dann nach Entfernung der schädlichen Stoffe zur Restitutio führt, ob ad integrum hängt von der Stärke ab, mit welcher die Nervensubstanz betroffen ist. Mit diesen schädlichen Stoffen werden auch gleichzeitig die Zersetzungsproducte der Nervensubstanz, die unter der Einwirkung jener entstanden sind, durch den Kreislauf entfernt werden. Als solches Zersetzungsproduct der Nervensubstanz ist, wie wir gesehen haben, die P_2O_5 aufzufassen, deren relativer Werth unter diesen Verhältnissen, im Stadium der Nervenermüdung, in den Ausscheidungen vermehrt werden muss. Fördernd tritt nun noch

der Umstand hinzu, dass der nervöse Einfluss auf die Organe in diesem Stadium verringert ist, mithin ihre Thätigkeit und mit dieser auch der Stoffwechsel in ihnen abnehmen.

Zülzer ist derjenige, welcher zuerst auf die Vergrösserung des relativen Werthes der P_2O_5 in diesem Stadium hingewiesen hat.

Meine Versuche, die ich zum Theil im Anschluss an die von Zülzer mit einigen Mitteln angestellt habe, ergaben folgende Resultate:

Alkohol.

Grosser Hund von 12,25 Kilogrm. Gewicht. 3. Juni 1876.

	Harnstoff.	P_2O_5.	rel. Werth der P_2O_5.
10 Uhr Vormitt. vor dem Versuch	2,6	0,3	11,54
15 C.-Ctm. Alkohol mit H_2O			
Der Hund wird lebhaft, bellt, 10½ Uhr Vorm.	1,725	0,17	9,714
11¼ Uhr Vorm.	1,4	0,15	7,5
1 Uhr Nachm. 35 C.-Ctm. Alkohol mit H_2O			
der Hund wird schläfrig, matt, 1¼ Uhr Nachm.	1,2	0,1008	8,3
2½ Uhr Nachm.	0,54	0,078	14,445

C. Arbeiter. 22. Mai 1876.

Vor dem Alkoholgenuss	2,4	0,18	7,5
20—25 C.-Ctm. Alkohol			
½ Stunde später	1,4	0,1	6,8
4 Stunden später	2,3	0,2	8,69

B. Arbeiter. 26. Mai 1876.

Nachdem bereits Alkohol genossen	2,4	0,16	6,6
Bei fortgesetztem Alkoholgenuss bis zur Ebrietas	1,35	0,15	7,7
2 Stunden später	1,2	0,12	9,9

Zu bemerken ist noch, dass während Zülzer den N mittelst des Azotometers, ich den Harnstoff mittelst der bekannten Quecksilber-Titrirmethode bestimmt habe.

In meinen drei Versuchen und auch in einem von Zülzer findet, entsprechend den Angaben von Obernier, Rabuteau und Fokker, eine Verminderung der Harnstoffmenge statt. Mag diese Verminderung nach Liebig nun auf einen Sauerstoffverbrauch durch den Alkohol, wodurch derselbe den anderen Nahrungsmitteln entzogen wird, oder nach Schmiedeberg auf ein festeres Gebundensein des Sauerstoffes an das Hämoglobin, oder nach Manassein auf Verkleinerung der rothen Blutkörperchen, die darum weniger O aufnehmen und abgeben können, beruhen, so ist doch immer die Harnstoffmenge zur P_2O_5-Menge noch vermehrt, so dass der Fleischstoffwechsel unter der excitirenden Wirkung des Alkohol immer noch

prävalirt. Zeichen dieser excitirenden Wirkung sind auch der erhöhte Blutdruck mit vermehrter Diurese (Rabuteau), die erhöhte Pulsfrequenz, die Lebhaftigkeit der Muskelbewegung u. s. w.

In grösseren berauschenden Dosen ändert sich aber, wie aus den oben angeführten Tabellen zu ersehen ist, das Verhältniss des N und der P_2O_5 zu Gunsten der letzteren, so dass dieselbe relativ, d. h. im Vergleich zum N, vermehrt wird. Bei Thieren, die grössere Quantitäten Alkohol erhielten, fanden sich relativ grosse Mengen Alkohol im Gehirn wieder und zwar mehr wie im Blut (Pery Lallemand, Perrin, Duroy) und man hat früher schon daraus geschlossen, dass der Alkohol seine Wirkung auf das Gehirn chemischer Affinität zu dessen Bestandtheilen verdanke. L. Hermann hat namentlich das Protagon als betroffen angegeben. Sei es nun Protagon oder Lecithin, wie Zülzer annimmt, das Steigen der relativen Menge der P_2O_5, welches eben einen erhöhten Zerfall dieser Stoffe andeutet, berechtigt, wie wir weiter unten noch sehen werden, zu der Annahme, dass die deprimirende Wirkung des Alkohols in einer chemischen Einwirkung auf die Nervensubstanz beruhe.

Chloroform.

Zur Untersuchung der Chloroformeinwirkung auf den relativen Werth der P_2O_5 ist immer der letzte vor und der erste nach der Narkose entleerte Urin von Leuten untersucht worden, die behufs Ausführung von Operationen längere oder kürzere Zeit in mehr oder weniger tiefer Narkose gehalten wurden. Dabei zeigte sich, dass der Länge und Tiefe der Narkose entsprechend, der relative Werth der P_2O_5 vermehrt wurde.

	Harnstoff.	P_2O_5.	rel. Werth d. P_2O_5.
1) Fürstenberg. 24. Mai.			
Vor der Narkose	3,0	0,24	8,0
Nach der Narkose	3,3	0,41	12,41
2) Janke. 31. Mai.			
Vor der Narkose	2,0	0,07	3,5
Nach der Narkose	3,0	0,21	7,0
3) Waldequist. 25. Mai.			
Vor der Narkose	1,95	0,125	6,407
Nach der Narkose	1,7	0,14	8,24
4) Schmidt.			
Vor der Narkose	2,0	0,14	7,0
Nach der Narkose	1,4	0,16	11,427

	Harnstoff.	P_2O_5	rel. Werth d. P_2O_5
5) Mädchen von ca. 11 Jahren.			
Vor der Narkose	4,0	0,36	9,0
Nach der Narkose	3,4	0,50	14,7
6) Rohne. 12. Juni.			
Vor der Narkose	1,8	0,08	4,445
Nach der Narkose	1,8	0,11	6,112
7) Meissner. 12. Juni.			
Vor der Narkose	1,8	0,075	4,16
Nach der Narkose	0,98	0,066	6,875

Gerade der Umstand, dass durch das Chloroform das Verhältniss zwischen N und der P_2O_5 constant sich verändert, derartig, dass der relative Werth der P_2O_5 bedeutend wächst, weist wohl darauf hin, dass das Chloroform einwirkt auf die P_2O_5-reichen Körper, auf das Lecithin, bestehend aus einer Verbindung des Neurin mit Stearinsäure und Glycerinphosphorsäure oder, was im Grunde wohl keinen wesentlichen Unterschied setzt, auf das Protagon, wie L. Hermann annimmt. Es sind ja vielfache Ansichten über die Wirkungsweise des Chloroform aufgestellt worden. Wäre das Cholestearin, wie Hoppe-Seyler und Bernstein annehmen, der betroffene Stoff so wäre, da dieser Stoff gemäss seiner Zusammensetzung P_2O_5 nicht enthält, kein Grund zur Aenderung des Verhältnisses zwischen N und P_2O_5 und zu einer so bedeutenden Zunahme der letzteren vorhanden. Wenn Claude-Bernard die Reihe der Erscheinungen durch Hirnanämie erklärt, so steht mit dieser Annahme gerade die Thatsache in Widerspruch, dass sehr häufig bei mit Chloroform getödteten Thieren die Obduction Hirnhyperämie zeigt.

Einige Untersucher machten auf die Einwirkung des Chloroform auf die rothen Blutkörperchen aufmerksam. L. Hermann fand, dass dieselben gleich wie durch Aether, Alkohol und Schwefelkohlenstoff gelöst würden und dass das Blut deshalb eine lackfarbige Beschaffenheit annehme. Auf eben diesen Punkt machte auch Böttcher aufmerksam. In welchem Grade jedoch diese Veränderungen der rothen Blutkörperchen im lebenden Organismus vor sich gehen, ist zweifelhaft. Fälle, wo nach dem Chloroformiren Icterus und Ausscheidung von Gallenfarbstoff durch den Urin eintraten, weisen allerdings auf solche Wirkung hin. Jedenfalls aber dürfte die Einwirkung des Chloroform auf die rothen Blutkörperchen nicht alle Erscheinungen erklären, da auch, wie Bernstein nachgewiesen hat, bei völlig blutleeren Fröschen Anästhesie hervorgerufen wird. Letzteres beweist wohl, dass eben die Anästhesie nicht durch das

veränderte Blut sondern durch eine Veränderung der Nervensubstanz bedingt wird.

Oleum Valerianae.

Grosser Hund von 11,12 Kilogrm. Gewicht erhält täglich 500 Grm. Pferdefleisch, 500 Grm. Brod und 400 C.-Ctm. H_2O.

	Urinmenge in C.-Ctm.	Abs. Menge Harnstoff.	Proc.-Geh. d. Harnst.	Abs. Menge P_2O_5.	Proc.-Geh. der P_2O_5.	rel. Werth der P_2O_5.
23—24 Juni	162	19,216	11,8	0,986	0,61	5
24—25 „	164	18,368	11,2	0,9512	0,58	5,18
25—26 „						
25. Juni 10 Uhr Vormitt. 15 Tropfen subcutan.						
25. Juni 5 Uhr Nachmitt. 15 Tropfen subcutan.						
25. Juni 6 Uhr Nachmitt. 15 Tropfen subcutan.						
26. Juni 9 Uhr Vormitt. 20 Tropfen subcutan.						
26—27 Juni	194	23,8038	12,27	1,0864	0,56	4,634
27—28 „	210	21,9135	10,435	1,134	0,54	5,143
27. Juni 10 Uhr Vormitt. 35 Tropfen subcutan.						
27. Juni $5\frac{1}{2}$ Uhr Nachm. 20 Tropfen subcutan	284	26,128	9,2	1,184	0,37	4,02

Zu bemerken ist noch, dass der Hund, um die 24stündige Urinmenge absolut sicher festzustellen, immer entsprechend kathetrisirt wurde.

Wie aus obiger Tabelle zu ersehen, nahm unter dem Einfluss des Mittels die 24stündige Harnmenge zu, was auf eine Erhöhung des intravasculären Druckes, auf eine Reizung des vasomotorischen Centrums schliessen lässt. Auch die absolute P_2O_5-Menge wurde vermehrt, doch nicht in dem Grade, wie die absolute Harnstoffmenge, so dass der relative Werth der P_2O_5 verringert wurde, ein Umstand, welcher für die „excitirende“ Wirkung des Mittels spricht. Nachdem letzteres dann ausgesetzt war, regulirte sich das Verhältniss der Ausscheidungsproducte im Urin wieder, um bei neuer Application sich sogleich wieder zu verändern.

Um noch einige Worte über die Wirkungsweise des Ol. Valerianae hinzuzufügen, so machte die Injection dem Thiere sichtlich grosse Schmerzen. Hatte es beim Einstechen der Canüle in die Gewebe sich ruhig verhalten, so fing es, sobald die Flüssigkeit eingespritzt wurde, an zu heulen, die Athemfrequenz nahm zu, die Athmung wurde oberflächlich, unruhig, der Herzimpuls wurde schneller. Als dann grössere Quantitäten Flüssigkeit, am 25. Juni im Laufe einer Stunde 30 Tropfen, am 27. Juni einmal sogar 35 Tropfen, eingeführt wurden, trat auch vorübergehend ein Stadium der Apathie

ein, das Thier machte beim Emporheben keine abwehrenden Bewegungen und verlor auch vorübergehend die Fresslust. Die Verminderung des relativen Werthes der P_2O_5 wäre vielleicht, wenn dieses Stadium vermieden wäre, noch bedeutender gewesen. Zu bemerken ist noch, dass an den Applicationsstellen sich grosse Abscesse ausbildeten.

Auch mit Acid. valerianic. wurde ein Versuch gemacht. Schon Reissner war zu der Ansicht gekommen, dass die excitirende Wirkung des Baldrian wohl nicht auf die Wirkung des Acid. valerianic. zurückzuführen sei und hatte die Meinung ausgesprochen, dass das Acid. valerianic. in seiner Wirkung der Essigsäure und anderen fetten Säuren der Alkoholreihe nahe stehe. Wahrscheinlich, meint er, wird sie nach Art dieser Säuren im Blute zu Kohlensäure verbrannt, da ihr Geruch sich nicht im Blute und im Urin nachweisen liesse. Letzteres kann ich bestätigen.

Das Thier erhielt im Ganzen 3 Grm. Acid. valerianic. und machte sehr starke Schmerzäusserungen während der ganzen Dauer der Injection. Dann röthete sich die Haut und später bildeten sich an den Injectionsstellen Abscesse aus. Weitere Spuren von Excitation oder Depression erfolgten nicht; das Thier behielt seine Fresslust.

Entgegengesetzt dem Ol. valerian., bei welchem, wie oben mitgetheilt, eine Verminderung des relativen Werthes der P_2O_5 erfolgte, bei welchem weiter auch directe Erscheinungen von Seiten des Nervensystems eintraten, zeigt sich beim Acid. valerianic. ähnlich wie bei der Milchsäure ein Wachsen der Phosphate im Urin, so dass der relative Werth der P_2O_5 vermehrt wird.

Als Versuchsobject wurde der auch beim Versuche mit Ol. valerianic. verwandte Hund genommen.

12. Juli.

	Harnstoff.	P_2O_5.	rel. Werth der P_2O_5.
Vor der Injection	7,1	0,145	2,11
Um 10 Uhr wurden 3 Grm. Acid. valerianic. subcutan injicirt.			
Um 12 Uhr	8,4	0,265	3,08
„ 2 „	9,4	0,26	2,76
„ 4 „	8,8	0,22	2,5

Es trat also nach dem Acid. valerianic. eine Vermehrung des relativen Werthes der P_2O_5 ein, welche nachher wieder abnahm, so dass das Verhältniss zwischen N und P_2O_5 sich allmählich wieder regulirte.

Die excitirende Wirkung des Baldrian scheint also nicht im Acid. valerianic., sondern in einem anderen Stoffe des Ol. valerianic. zu liegen.

Bromkalium scheint bei fortgesetztem Gebrauche keine wesentliche Veränderung des relativen Werthes der P_2O_5 herbeizuführen, während es in einmaliger Dosis nach Zülzer den relativen Werth der P_2O_5 stark vermehrt. Dieser Umstand spricht vielleicht dafür, dass bei fortgesetzter Einführung eines Mittels die Nervensubstanz die Empfänglichkeit für dasselbe in Etwas verliert, denn auch Zülzer konnte bei einem, an den Genuss von Chloral gewöhnten Individuum beim Aussetzen des Mittels keine Veränderung des Verhältnisses zwischen N und P_2O_5 nachweisen.

Knacke, Epileptiker; täglich 5 Grm. Bromkalium. 23. Mai 1876. Urin von Morgens 8 Uhr bis Mittags 1 Uhr.

	Harnstoff.	P_2O_5	rel. Werth d. P_2O_5
	1,5	0,08	5,33
Freese, Epilept.; täglich 5 Grm. Bromkal. 27. Mai. Urin von Mittags 2 Uhr	2,5	0,17	6,8
Schmidt, Epilept.; täglich 3 Grm. Bromkal. 27. Mai. Urin von Mittags 2 Uhr	1,1	0,1	9,11

Unter dem Einfluss also der Excitantien, um noch einmal kurz Alles zusammenzufassen, z. B. beim Alkohol, beim Ol. valerian., zeigt sich, wie obige Tabellen ergeben, eine Verminderung des relativen Werthes der P_2O_5; denn da man sich den Fleischstoffwechsel abhängig denken muss von der Nerventhätigkeit, so wird ersterer bei Steigerung der letzteren wachsen und gleichzeitig werden auch seine Endproducte in den Ausscheidungen zunehmen, zumal bei Vermehrung des Stoffumsatzes im „Fleische" die Stoffwechselgrundbedingungen, durch die Entziehung des Blutes, dem Nervensystem genommen sind.

In dem Stadium der nervösen Depression, hervorgerufen durch Chloroform, grosse Gaben Alkohol u. s. w. findet eine Steigerung des relativen Werthes der P_2O_5 statt, auf Grund eines Stoffwechsels, durch welchen die Mittel, welche durch ihre Einwirkung die Nervensubstanz zur Ermüdung gebracht haben, resp. ihre Zersetzungsproducte und gleichzeitig auch die Zersetzungsproducte der afficirten Nervensubstanz entfernt werden. Dass der allgemeine Fleischstoffwechsel in diesen Zuständen, in welchen die Athmung nicht so ergiebig ist, in welchen die Herzkraft sinkt und mit ihr der intra-

vasculäre Druck, in welchen endlich die Circulation auch wohl durch die Formveränderung der rothen Blutkörperchen und die durch sie hervorgebrachten Stasen mechanisch behindert ist, dass also der allgemeine Fleischstoffwechsel in diesen Zuständen nicht sehr ergiebig ist, ist, da die Bedingungen hierzu fehlen, wohl verständlich. Und so hat Zülzer Recht, wenn er sagt, dass in den Depressionszuständen des Nervensystems der Stoffwechsel in der Nervensubstanz prävalire. Es ist in diesem Falle ein gleichsam dissimilirender Stoffwechsel, durch welchen die durch die Mittel hervorgebrachten Zersetzungsproducte entfernt werden.[1])

Aber noch etwas Anderes lehrt uns das Steigen des relativen Werthes der P_2O_5 unter diesen Verhältnissen. Denn wenn unter der Einwirkung eines Mittels, mit den Erscheinungen der nervösen Depression die Phosphate im Urin wachsen, so kann man wohl den Schluss machen, dass dieses Mittel chemisch die Nervensubstanz beeinflusst, da eben die Umsatzproducte derselben zunehmen, und man kann weiter auch annehmen, dass die nervöse Depression im Zusammenhange mit der starken chemischen Beeinflussung steht, vielleicht Folge der letzteren ist.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Eulenburg, welcher bei der Ausführung derselben mich mit Rath und That zu unterstützen die Güte hatte, sowie denjenigen Herren, welche mir bei Anstellung meiner Versuche behülflich gewesen sind, namentlich aber Herrn Professor Dr. Landois, meinen Dank auszusprechen.

---

1) Vielleicht handelt es sich beim Schlaf um ähnliche Erscheinungen. Man spricht bei ihm von einer grösseren Venosität des Blutes, welche in ihrer fortdauernden Einwirkung auf das Nervengewebe zu einer Ermüdung desselben führt. Auch hier würde dann ein dissimilirender Stoffwechsel, durch welchen die Zersetzungsproducte entfernt werden, mit gleichzeitiger Aufnahme und Aufspeicherung von Sauerstoff stattfinden und so das Wachsen des relativen Werthes der P_2O_5 im Schlafe erklärlich werden. Ich habe letzteres, auf welches Zülzer ebenfalls aufmerksam gemacht hat, in einem Falle an mir selbst bestätigen können. Ich fand:

	Harnstoff.	P_2O_5	rel. Werth d. P_2O_5.
Vor dem Schlafe	2,4	0,18	7,5
Nach dem Schlafe	2,3	0,2	8,69

XVII.

Einige Bemerkungen, betreffend die Publication wissenschaftlicher Arbeiten in der Form von Dissertationen und Journalartikeln.

Der Unterzeichnete als geschäftsführender Redacteur dieses Archivs erlaubt sich den Herren Collegen einige Vorschläge zu machen, welche sich namentlich auf die Publication von Dissertationen beziehen. Dieselben wurden schon vor längerer Zeit in unserer Redaction erörtert, erlangten jedoch erst durch sogleich zu erwähnende Vorfälle, welche mit der zuletzt publicirten Arbeit (No. XVI) in Verbindung stehn, eine derartige Wichtigkeit, dass ich glaube, die Angelegenheit im Interesse unseres Archivs, wie unserer Mitarbeiter nicht mehr mit Schweigen übergehen zu dürfen.

Die wissenschaftlichen Arbeiten, welche als Dissertationen publicirt werden, haben in Folge der bedeutenden Entwicklung der medicinischen Laboratorien an den deutschen Universitäten so sehr an Zahl und wohl auch an Werth zugenommen, dass dieselben einen sehr wesentlichen Theil der literarischen Production bilden. Dass derselbe in der bisher üblichen Weise der Verbreitung durch Versendung an Universitäten und Bibliotheken nicht zur gebührenden Anerkennung gelangt, ist allerseits zugestanden und wird am besten durch die Thatsache der Einsendung zahlreicher Dissertationen zum Wiederabdruck in die verschiedensten Zeitschriften erhärtet, eine Zusendung, welche gewöhnlich seitens der an den Arbeiten ihrer Schüler betheiligten Professoren erfolgt.

Andererseits glaube ich aber auch, dass die Publication von Dissertationen in Zeitschriften ein weiterer Sporn für die Autoren derselben ist, den Inhalt und die Form ihrer Arbeit dem grösseren wissenschaftlichen Publicum, welches sie hierdurch gewinnen, entsprechend zu gestalten.

Wir sind aus diesen Rücksichten immer gern bereit gewesen, werthvolle, in unser Programm passende Dissertationen im Archiv zum Abdruck zu bringen, wenn dieses von den Autoren verlangt wurde, obwohl der Unterzeichnete einige Bedenken hegte, Arbeiten, welche, wenn auch in einer ihrer Verbreitung ungünstigen Form, schon gedruckt vorlagen, aufzunehmen. In vielen Fällen wurde auch von den Autoren oder den die Arbeit leitenden Professoren eine Umarbeitung solcher Dissertationen vorgenommen, welche dieselben unserem Leserkreis anpasste, den Inhalt im Allgemeinen kürzer und präciser formulirte oder weitergehende Gesichtspunkte hinzufügte. Hier musste jedes Bedenken fortfallen.

Da nun aber in der neuesten Zeit der Fall eingetreten ist, dass eine medicinische Zeitschrift in sogenannten „Referaten" ohne Einwilligung der Autoren Dissertationen und andere publicirte Arbeiten vollständig oder mit geringen, dann oft sinnentstellenden Veränderungen und Auslassungen, zum Wiederabdruck bringt, ist es nothwendig geworden, unsere Mitarbeiter von der Sachlage zu benachrichtigen, damit sie sich vor Schaden bewahren können.

Der vorliegende Fall, der übrigens nicht vereinzelt ist, sondern aus unserer eigenen Erfahrung durch weitere Beispiele ergänzt werden könnte, ist folgender: Mit Brief vom 22. September d. J. (d. d. Hamburg) erhielt die Redaction durch Herrn Professor Eulenburg (in Greifswald) die unter No. XVI dieses Bandes abgedruckte Arbeit, einen Auszug aus der Dissertation des Herrn Dr. Struebing, auf deren weitere Publication genannter Herr College besonderen Werth legte, zugleich aber bemerkte, dass die Dissertation „ganz unbefugter und widerrechtlicher Weise in der Deutsch. medic. Zeitschrift des Herrn Dr. Kunze in Halle abgedruckt sei". Er überliesse mir die Entscheidung, ob ich dennoch die Arbeit in das Archiv aufnehmen wolle. Später in einem Briefe vom 10. October d. J. d. d. Greifswald benachrichtigte mich derselbe Herr College, dass die Arbeit, wie er sich nachträglich überzeugt habe, „in völlig entstellter und sinnverwirrender Weise" stattgefunden habe. In Folge dessen habe ich keinen Anstand genommen, die Arbeit in der gewünschten Form im Archiv zu publiciren.[1])

1) Ich habe seither in Erfahrung gebracht, dass die betr. Dissertation von einem für ihren Inhalt sich interessirenden Forscher der Redaction der Halleschen Zeitschrift mit Bezeichnung der abzudruckenden Stellen eingesandt wurde. So wenig ich dieses Verfahren im Interesse unserer Journalistik billigen kann, so mag hierin eine Art Entschuldigung liegen; indessen bleiben noch andere Fälle total unberechtigten Nachdrucks übrig, so von einer meiner eigenen Arbeiten

Es geht hieraus hervor, dass ausser der schon früher bestandenen Gefahr ungenügender Verbreitung der Dissertationen, weil dieselben sich meistens nicht zum buchhändlerischen Vertrieb eignen, nun noch der zweite und grössere hinzukommt, dass die in denselben enthaltenen Resultate wissenschaftlicher Arbeit in sinnentstellender Weise weiter verbreitet werden. Zwar gibt das Gesetz vielleicht hiergegen dem Autor Mittel an die Hand, allein dieselben werden wohl selten in Anwendung gebracht werden, namentlich da auch die Grenze zwischen Referat und Nachdruck nicht immer scharf gezogen werden kann.

Um diesen Uebelständen vorzubeugen, erlaube ich mir für die betreffenden Arbeiten einen Modus der Publication vorzuschlagen, welcher bereits von einer Anzahl medicinischer Facultäten angewendet wird, während bei anderen formelle Schwierigkeiten, so ein besonderes Format der Dissertation demselben entgegenstanden. Ich möchte befürworten, dass seitens der med. Facultäten deutscher Unterrichtssprache die Publication der Dissertationen als Separatabdrücke wissenschaftlicher Zeitschriften gestattet werde, wenn dieselbe erst erfolgt, nachdem die Facultät der betr. Arbeit die Genehmigung ertheilt hat, als Dissertation gedruckt zu werden.

Es würde durch diesen Modus, der, wie gesagt, schon mehrfach zur Anwendung kam, sowohl den Facultäten das volle Recht in Beurtheilung der eingehenden Arbeiten, wie natürlich auch den Redactionen dasjenige der Aufnahme oder Ablehnung gewahrt; den Verfassern der Dissertationen aber kommt, ausser der Sicherung des literarischen Eigenthums und der weiteren Verbreitung in Fachkreisen, eine bedeutende Kostenersparniss zu Gute, indem, wenigstens in unserem Archiv die Druckkosten der Dissertation mit besonderem Titel und Paginirung nahezu durch das Honorar gedeckt werden.

Dieses meine Vorschläge, welche ich mir erlaube meinen Herren Collegen in den med. Facultäten zur Erwägung anheimzustellen. Die Frage der Sicherung des literarischen Eigenthums der medicinischen

---

„Ueber künstliche Erzeugung von Herzfehlern," die ohne Anfrage in der betr. Zeitschrift einfach abgedruckt wurde. In Folge dessen muss ich das oben Bemerkte in vollem Umfang aufrecht erhalten, um vielleicht hierdurch weiterer Schädigung der med. Journalistik vorzubeugen. Klebs.

11 h 25 m Injection von nach und nach 0,002 Cumarin in die Bauchvene; danach Puls und Vaguserregbarkeit unverändert.

11 h 30 m Injection von abermals (theilstrichweise in Absätzen!) 0,002 Cumarin; Vagustonus herabgesetzt; Stillstand bei 60 Mm. Rollenabstand.

11 h 35 m Auch bei 40 Mm. Rollenabstand erfolgt kein Stillstand mehr.

11 h 47 m Herz steht bei Reizung bei 30 Mm. Rollenabstand in Diastole still.

11 h 50 m Allmähliche Injection von nochmals 0,002 Cumarin; Vaguslähmung fast complet; erst bei Venensinusreiz bei 10 Mm. Rollenabstand erfolgt Herzstillstand.

11 h 55 m Injection von 0,001 Apomorphin per Bauchvene; Alles unverändert bis auf die Pulszahl, welche 30 beträgt; es erfolgt bei Reizung der Medulla oblongata auch bei 10 Mm. Rollenabstand kein Stillstand.

12 h 5 m Die Erregbarkeit hat noch abgenommen; Injection von 0,00075 Apomorphin; jetzt löst sowohl Reizung der Medulla, als des Venensinus bei 5 Mm. Abstand keinen Stillstand mehr aus.

12 h 15 m Nochmals wird 0,001 Apomorphin injicirt; Puls 28; auch bei übereinandergeschobenen Rollen ändert sich die Pulszahl nicht; sie bleibt 7 in 15 Secunden, gleichviel ob bei 0 Abstand gereizt wird oder nicht.

Die Resultate der im Vorstehenden mitgetheilten, aus einer grösseren Zahl ausgesuchten Versuche, stimmen, wie ich glaube, so hinreichend überein, dass die in der ersten Mittheilung gebliebene Lücke bezüglich des experimentellen Nachweises der durch Cumarin bedingten Vaguslähmung hiermit ausgefüllt und zugleich unwiderleglich dargethan ist, dass Cumarin den Herzmuskel nicht, wie Physostigmin und Campher, so energisch reizt, dass die Hemmungswirkung der elektrisch gereizten cardioinhibitorischen Centren den langsamer, aber intensiver werdenden Herzcontractionen gegenüber nicht zur Geltung kommen kann. Cumarin gehört vielmehr in die Reihe der den Herz-Vagus und später die musculomotorischen Ganglien des Herzens paralysirenden echten Herzgifte.

Halle, 26. Juli 1876.

Berichtigungen.

(Band V).

S. 428	Z. 1 v. o.	lies:	„Physostigmin" statt: „Muscarin".
„ 429	„ 14 „ „	„	„wirken" statt „sein".
„ 439	„ 10 „ u.	„	„modificirt" statt „afficirt".
„ 445	„ 2 „ o.	„	„krampfhafte" statt „krankhafte".
„ 445	„ 3 „ u.	„	„erstreckt sich auf" statt „ist".
„ 445	„ 2 „ „	„	„die letztere auf eine" statt „die letztere eine".
„ 454	„ 4 „ „	„	„30" statt „28".

XVIII.

Kleinere Mittheilungen.

Eine thatsächliche Berichtigung die vaguslähmende Wirkung des Cumarins betreffend.

Von

Professor Dr. H. Köhler.

Während ich auf persönliche Angriffe oder absprechende Urtheile über meine Arbeiten, wie die im 4. und 5. Hefte des V. Bandes dieses Archivs S. 394 enthaltenen auch nur mit einer Silbe zu antworten weder Lust, noch Veranlassung verspüre, kann ich nicht umhin, da, wo Resultate früherer Untersuchungen auf Grund von anderer Seite gemachter, anscheinend widersprechend ausgefallener Beobachtungen als zweifelhaft hingestellt werden, mein Recht zu wahren. Zu meinem Bedauern muss ich hierbei auf die a. a. O. dieses Archivs ganz besonders (in obigem Sinne) mitgenommene Cumarinarbeit (Centralblatt 1875. S. 867. 881) noch einmal zurückkommen. Im 6. Heft des V. Bandes dieses Archivs S. 429 äussern die Herren DD. Harnack und Witkowski gelegentlich einer ganz ausgezeichneten Untersuchung über Physostigmin und Calabarin betreffs meiner a. a. O. gemachten Angabe, dass Cumarin die Vagusendigungen lähmt, Folgendes: „in Bezug auf das Cumarin hat Köhler in jüngster Zeit angegeben, dass bei Fröschen, welche damit vergiftet wurden, Vagus- und Sinusreizung erfolglos bleiben. Dies stimmt mit dem Obigen völlig überein, nur möchten wir bezweifeln, ob es sich dabei, wie Köhler annimmt, um Lähmung der Vagusendigungen handelt, oder ob nicht auch hier die gleichen Ursachen wie beim Physostigmin und Campher obwalten." Wenn ich die Herren Verff. recht verstehe, so sahen sie ein durch Muscarin zum Stillstand gebrachtes Herz nach der Cumarinbeibringung seine rhythmischen Contractionen wieder beginnen. Letzteres konnte geschehen, entweder weil Cumarin die Vagusendigungenreizung als den Vagus paralysirendes Gift übercompensirte, oder weil Cumarin analog dem Physostigmin einen so mächtigen Reiz auf den Herzmuskel bez. die musculomotorischen Ganglien ausübte, dass die cardioinhibitorischen nervösen Elemente ihre Hemmungswirkung nicht zur Geltung bringen konnten. Durch wiederholt angestellte Cumarin-Versuche an Fröschen und Warmblütern hatte ich mich davon überzeugt, dass schliesslich ein Zeitpunkt eintritt, wo nach Injection toxischer Cumarinmengen das freigelegte, augenscheinlich gelähmte Herz auch durch die intensivsten Inductions-

Man gründete die Behauptung von der Anwesenheit grosser Mengen Weingeistes in den Excreten meistens auf zwei recht prägnante chemische Reactionen: 1) auf die Reduction der rothen Chromsäure in grünes Chromoxyd, und ferner 2) auf die Umwandlung von Jod in das noch in den kleinsten Spuren mikroskopisch an der hexagonalen Krystallform u. s. w. leicht erkennbare Jodoform. Beide Vorgänge lassen sich mit Wegbleiben der intermediären Bildungen so wiedergeben:


1) $4CrO_3 + C_2H_6O = 2Cr_2O_3 + 2CO_2 + 3H_2O$.


2) $8J + C_2H_6O + 6KHO = CHJ_3 + 5KJ + KCHO_2 + 5H_2O$.

Es würde zu breit sein, wollte ich hier die Ansichten und Einzelgründe, welche man für und wider geliefert hat, im Auszug wiederholen. Das unten folgende Literaturverzeichniss mag als Leitfaden dafür genügen. Als Hauptkennzeichen für die positiven Urtheile habe ich nur vorauszuschicken, dass sie zumeist auf einer unrichtigen Werthschätzung der beiden chemischen Reactionen beruhen. *Diese gelten für den Nachweis des Alkohols nur dann, wenn kein anderer organischer Körper zugegen ist.* Speichel, Eiweiss, Harnsäure, die flüchtigen Producte unseres Organismus und noch viel mehr Sonstiges vollziehen entweder eine oder beide jener Reactionen, auch bei Abwesenheit jeder Spur von C_2H_6O.

Ich liess deshalb bei den Untersuchungen in meinem Laboratorium gleichzeitig das Geisler'sche Vaporimeter anwenden. Sein Princip beruht auf der Expansionsdifferenz gleicher Volumina Wasser oder Weingeist unter dem Einfluss der Siedehitze. Es gestattet noch Ablesungen von 0,05 Procent. Seine Fehlerquellen, die etwas weiter unten zur Sprache kommen, lassen sich für unsere Zwecke genau genug controliren.

Zuerst handelte es sich um die Bestimmung des Weingeistes im Harn. Dieser wurde von den hiesigen Kliniken geliefert, die Correctheit der Angaben über ihn war durch die Herren Dr. *Burger*, *Hurm* und *Peitzsch* in gefälligster Weise überwacht. Bevor er in den Recipienten des Vaporimeters eingebracht wurde, geschah die Entfernung der Kohlensäure durch minimalen Zusatz von Aetzbaryt bis zur neutralen Reaction. Kam es hierbei dennoch zur Alkalesenz, so wurde mit ein wenig Schwefelsäure zurücktitrirt.

Es ergab sich folgende Tabelle, von der ich erläuternd nur zu

---

gestrichen, und auch das, was er hier über die Wirkung des Weingeistes auf den Organismus sagt (II. S. 175—177), dürfte heute wohl ganz zu streichen sein bis auf den einen Satz: „Seinem Respirationswerthe nach steht der Alkohol dem Fett am nächsten.“

Cumarinlösung war im Verhältniss 1 : 500 angefertigt; ein Theilstrich der Pravaz'schen Spritze entsprach 0,0001 Apomorphin. Alle übrigen Daten sind aus den nachstehenden Versuchsprotokollen ersichtlich.

Versuch I.

Grosse Rana esculenta. Apomorphin von Maclagan in einem dunklen Schranke seit mehreren Jahren aufbewahrt.

10 h — m Vorbereitung beendet; Frosch gefenstert; 52 Herzpulse per Minute.

10 h 3 m Herz steht bei 55 Mm. Rollenabstand in Diastole still; nach der Reizung 44 Herzschläge per Minute.

10 h 10 m Injection von 0,001 Cumarin; danach 32 Herzschläge; Stillstand bei 55 Rollenabstand.

10 h 13 m Injection von 0,001 Cumarin; Vagus noch erregbar; dieselbe Pulszahl.

10 h 15 m Dritte Cumarininjection von 0,001; bei 30 Mm. Rollenabstand kommt kein diastolischer Stillstand mehr zu Stande.

10 h 20 m Injection von 0,001 Apomorphin; kein Herzstillstand bei 10 Mm. Rollenabstand; 28 Pulse per Minute.

10 h 25 m Bei übereinandergeschobenen Rollen kein Herzstillstand.

10 h 29 m Nochmals 0,001 Apomorphin injicirt; bei übereinandergeschobenen Rollen erfolgt kein Abstand; nur noch 18 Herzpulse.

10 h 40 m Auch bei Elektrisirung des Venensinus erfolgt kein Stillstand.

Versuch II.

Mittelgrosse Rana esculenta; Curare; Apomorphin durch die hiesige Hirschapotheke von Trommsdorf bezogen.

11 h 30 m Vorbereitung beendet; Froschherz schlägt 68mal in der Minute und steht bei 65 Mm. Rollenabstand still.

11 h 32 m Injection von 0,0002 Cumarin; diese kleine Menge Cumarin genügte zur Aufhebung des Herzstillstandes bei Vagusreizung.

11 h 40 m Ein Theilstrich (0,0001) Apomorphin ist ohne Einfluss; auch bei übereinandergeschobenen Rollen des Schlittenapparates erfolgt auf Einleitung von Inductionsströmen in die Medulla oblongata kein Stillstand.

11 h 47 m Wieder 0,0002 Apomorphin injicirt; keine Aenderung; Puls 54.

11 h 52 m Wieder 0,0002 Apomorphin; keine Aenderung; die Herzlähmung wird immer ausgesprochener; Puls 38.

11 h 55 m Wieder 0,0004 Apomorphin; das Herz reagirt sowohl bei der Reizung der Medulla oblongata, als bei directer Reizung des Venensinus auch durch die stärksten Inductionsströme nicht mehr durch Stillstand.

Versuch III.

Grosse Esculenta; Curare; Apomorphin durch hiesige Waisenhausapotheke vor Kurzem von E. Merck bezogen.

11 h 23 m Vorbereitung beendet; das Froschherz contrahirt sich 70mal per Minute; bei 65 Mm. maximalem Rollenabstand erfolgt Herzstillstand.

ausgekochtes destillirtes Wasser in den Recipienten gethan war, von der 8. bis zur 15. Minute noch ein Ansteigen der Quecksilbersäule an der Scala allerdings nur um wenige Hunderttheile. Hätte ich, um diesem Befunde zu entsprechen, bei Untersuchung eines fraglichen Harns also bis zur 15. Minute gekocht, so wäre aber das Resultat wieder nach der entgegengesetzten Seite alterirt durch die Eigenschaft der hierbei in Betracht kommenden Stickstoffexcrete, sich beim Kochen zu zersetzen und Gase zu liefern, Kohlensäure und Ammoniak, die die Spannung in toto erhöhen. Mehrfache Proben, die ich mit eigenem Harn, welchem geringe Mengen Alkohols zugesetzt waren, anstellte, ergaben denn auch, dass nach Ablauf der 8. Minute der Apparat nicht so viel Alkohol anzeigte, als dem Harn beigemischt war, nämlich 1,5 pCt. bis 1,7 pCt. statt 2 pCt. In meiner Tabelle habe ich die hierauf bezügliche Correctur jedoch nicht angebracht. Bei Berücksichtigung dieser Fehlerquelle würden sich die gefundenen Zahlen um ein Geringes erhöhen, da ich — wegen der Zersetzung des Harnstoffs in der Hitze — den einzelnen Versuch stets nach Ablauf der 8. Minute abschloss.

Aber auch noch einen anderen Einfluss auf das Endresultat muss ich der Anwesenheit der in Lösung befindlichen Verbindungen beimessen. Der Stand der Quecksilbersäule an der Scala belehrt uns über die Spannung einer bestimmten Volumen-Quantität von Flüssigkeit — gleichviel ob Wasser oder Wasser + Alkohol. Nehme ich aber statt jener Flüssigkeit die nämliche Volumen-Quantität einer Salzlösung, so werde ich in dieser weniger Flüssigkeit haben, weil ein Theil derselben durch eine gewisse Quantität von Salzen ersetzt ist, es wird also in demselben Volumen — gleiche Temperatur natürlich immer vorausgesetzt — einer Salzlösung weniger Wasser sein, als in einem gleichen reinen Wassers, theoretisch also die Spannung unter sonst gleichen Verhältnissen bei Versuchen mit alkoholfreiem Harn zurückbleiben hinter derjenigen, welche reines Wasser zeigt. Und in der That hat sich dies auch in den Fällen, in welchen ich keinen Alkohol im Harn annehmen zu dürfen mich genöthigt sah, ganz so herausgestellt.

Schliesslich will ich nicht verschweigen, dass ich auf die Anwendung kleinster Mengen Baryt zur Neutralisation und Eliminirung der Kohlensäure erst geführt wurde durch die Erfahrungen, die ich bei Benutzung der von Geissler für Weinanalysen zu demselben Zwecke empfohlenen grösseren Quantität Aetzkalks machen musste. Setzt man nämlich den Aetzkalk nicht sehr vorsichtig nur in sehr kleinen Mengen dem Harne hinzu, so tritt leicht eine Zersetzung

XIX.

Die Ausscheidung des Weingeistes durch Nieren und Lungen.

Von

C. Binz.

(Nach Versuchen der Herren H. Heubach und A. Schmidt.)

Uebereinstimmend mit den alten Erfahrungen am Krankenbette wurde experimentell nachgewiesen, dass dem Weingeist eine dreifache Wirkung eigen ist, die sich natürlich je nach den Umständen und Gaben richtet: eine erregende, abkühlende und nährende.[1])

Der Nährwerth des Weingeistes wird noch heftig bestritten, besonders von Aerzten Englands, die unter dem agitatorischen Einfluss der Mässigkeitsvereine stehen. Ein Haupteinwand besteht in der Annahme, der Weingeist verlasse unsern Organismus zum grössten Theil unzersetzt. Somit wäre es nicht denkbar, dass er durch Oxydation an der Bildung von Wärme und lebendiger Kraft Antheil nehme. Auch die Herabsetzung der Temperatur, des Harnstoffs und der Kohlensäure — sobald seine Gabe einigermaassen stark genug ist — spricht anscheinend dagegen. Das neueste Lehrbuch der Toxikologie [2]) redet ebenfalls der Ausscheidung des Weingeistes aus dem Körper durch die Exspirationsluft, den Harn und die Haut das Wort.[3])

1) Ueber den Nachweis für letztere Eigenschaft vgl. meinen Vortrag, abgedruckt in der Berl. klin. Wochenschr. 1876. S. 54. No. 4.

2) Boehm, in v. Ziemssen's Handb. XV. 91.

3) Vielfach beruft man sich auch auf Liebig, der in seinen Chemischen Briefen 1852. S. 387 deducirt, dass eine Messerspitze voll Mehl nahrhafter sei, als 5 Maass des besten bayrischen Bieres; dass ein Mann, der im Stande ist, täglich 5 Maass Bier zu trinken, in einem Jahre günstigsten Falles genau die nahrhaften Bestandtheile von einem 5pfündigen Laib Brod oder von 3 Pfund Fleisch verzehrt habe. — Diese Stelle hat Liebig in der späteren Auflage (1859)

Das ist nicht der Fall. Man riecht wohl, ob Jemand Rheinwein, Rum, Bier oder Kartoffelbranntwein getrunken hat. Schon dieser Unterschied deutet darauf hin, dass nicht das allen Gemeinsame sondern das Besondere hier sich geltend macht. Es sind die beigemengten, schwerer verbrennlichen Aether und das ebenso beschaffene Fuselöl.

Behandelt man käuflichen absoluten Alkohol mehrmals mit frisch geglühter Holzkohle, lässt davon Jemanden 50 C.-Ctm. mit etwa dem Vierfachen Wasser verdünnt aufnehmen — das wäre also der Alkoholgehalt von einer halben Flasche des stärksten Champagners —, so wird man nach weiterem guten Ausspülen des Mundes und Rachens vergeblich auf irgend einen Geruch aus den Lungen fahnden. Es wurde das einigemal in solcher Weise sehr genau von uns geprüft. Um aber noch sicherer zu gehen, liess ich Herrn Aug. Schmidt folgende zwei Versuche anstellen, die ich mit seinen Worten [1]) hier wiedergebe:

Bei einem Kaninchen von 1715 Grm. Gewicht wurde die Tracheotomie gemacht, und in die Wunde eine Canüle mit einem kurzen Stück Gummirohr gebracht, um die Athemluft in einen möglichst feinen Luftstrahl vereinigt zu halten. Es wurde sodann 1 C.-Ctm. Weingeist, der sehr sorgfältig entfuselt war, am Schenkel injicirt und verrieben; — irgend eine Spur von Alkoholgeruch in der Exspirationsluft trat nicht auf. Nach 50 Minuten wurden dann 5 C.-Ctm. Alkohol mit der gleichen Quantität Wasser (bei einem Menschen von 70 Kilo Gewicht einer Menge von mehr als 200 C.-Ctm. Weingeist entsprechend) am Bauche injicirt und verrieben. Nichts destoweniger konnte in den nächsten Stunden nichts von Alkoholgeruch in der Exspirationsluft wahrgenommen werden. Um sicher zu sein, dass dieses negative Resultat nicht etwa in einer subjectiven Voreingenommenheit seinen Grund habe, machte ich einen mit sehr guten Riechwerkzeugen bewaffneten Freund glauben, dass ich sehr genau den Weingeistgeruch erkenne. Allein jener mühte sich vergebens ab, meine falsche Angabe zu bestätigen.

Denselben Versuch wiederholte ich auf dieselbe Weise an einem anderen Kaninchen, nur dass diesmal 5 C.-Ctm. Weingeist, die 10 pCt. Fuselöl enthielten, eingespritzt wurden. Schon nach 15 Minuten trat an der Canüle der charakteristische Amylgeruch auf, und konnte noch mehrere Stunden beobachtet werden.

Zum Verständniss der nun folgenden Untersuchungen der Exspirationsluft nach Weingeistaufnahme ist erläuternd noch dies zu sagen:

Mit genau gekannten Verdünnungen von absolutem Weingeist wurden die Chromoxyd- und die Jodoformreaction angestellt. Es

1) Inaug.-Dissertation. Bonn 1876.

bemerken habe, dass die Harnmenge sich auf die nächsten 9—10 Stunden nach der Alkoholaufnahme bezieht; dass in No. 2 die Bestimmung nach vorheriger Destillation des mit Schwefelsäure angesäuerten Harns mit dem Alkoholometer gemacht wurde; dass der Patient von No. 18—22 Potator war; dass die beiden letzten Columnen sich auf die Morgen- und Abendtemperatur beziehen; und dass jedesmal eine Bestimmung des dargereichten Getränkes auf seinen Alkoholgehalt mit dem Vaporimeter stattfand.

Nummer.	Person.	Jahre alt.	Krankheit.	Erhieltabs. Alkohol per Tag C.-C.	als:	Entleerte Harn C.-C.	Vol.-pCt. d. gegeb. Alk. im Harn.	Temperatur. M.	Temperatur. A.
1	Mann	49	Phlegmone des gan-	56	Brannt-wein.	650	**1,20**		39,2
2	idem		zen rechten Armes.	56		860	**1,00**	37,8	38,3
3	idem			34		270	**2,40**	37,5	38,4
4	Frau	40	Erysipelas traum.	18	Cognac.	345	**0,95**	38,5	38,7
5	eadem		von Hals u. Kopf.	18		245	**3,10**	38,0	38,5
6	eadem			18		105	**1,45**	38,4	38,6
7	Mann	28	Trauma des Fusses	90		600	**1,90**	38,5	39,5
8	idem		durch Dreschma-	90		365	**1,20**	38,7	39,3
9	idem		schine. Resection.	90		1000	**1,10**	38,0	39,2
10	idem			90		150	**0,00**	38,0	39,0
11	idem			90		585	**2,60**	39,2	39,7
12	Mann	39	Acute Pneumonie.	35	Rothwein.	300	**0,00**	37,8	40,7
13	Wöchnerin	18	Tastbare Parame-	54	Samos-wein.	400	**0,00**	39,3	39,1
14	eadem		tritis.	68		300	**0,66**	37,1	37,8
15	eadem			68		300	**1,76**	37,3	37,6
16	eadem			47,5		280	**0,00**	37,3	38,3
17	eadem			27		150	**0,00**	37,5	38,0
18	Mann	44	Phthisis pulmonum.	327,6	Brannt-wein.	940	**0,28**	38,0	38,6
19	idem			327,6		1450	**0,13**	37,2	38,2
20	idem			256	Cognac.	510	**0,00**	39,4	38,4
21	idem			195,5	Brannt-wein.	1800	**2,97**	39,0	37,8
22	idem			141		1300	**1,84**	38,2	

Dr. Heubach fährt hiernach im Wesentlichen also fort [1]):

Im Laufe der Untersuchungen ergaben sich Fehlerquellen, deren Ausmerzung mir nicht immer so vollkommen gelang, wie ich wohl gewünscht hätte. Zunächst erreichte das den Siedepunkt im Apparat anzeigende Thermometer zwar schon immer 8 Minuten, nachdem die Scala über dem bereits kochenden Wasser befestigt war, seinen höchsten Stand. Da indessen die Masse des Quecksilbers in dem Recipienten ganz bedeutend grösser, als die im Thermometer, so ist auch vorauszusetzen, dass erstere längere Zeit brauchen wird, um die Temperatur anzunehmen, die das Thermometer schon von der 8. Minute ab gezeigt. In Wirklichkeit ergab sich auch, wenn nur

1) Inaug.-Diss. Bonn 1875.

ausgekochtes destillirtes Wasser in den Recipienten gethan war, von der 8. bis zur 15. Minute noch ein Ansteigen der Quecksilbersäule an der Scala allerdings nur um wenige Hunderttheile. Hätte ich, um diesem Befunde zu entsprechen, bei Untersuchung eines fraglichen Harns also bis zur 15. Minute gekocht, so wäre aber das Resultat wieder nach der entgegengesetzten Seite alterirt durch die Eigenschaft der hierbei in Betracht kommenden Stickstoffexcrete, sich beim Kochen zu zersetzen und Gase zu liefern, Kohlensäure und Ammoniak, die die Spannung in toto erhöhen. Mehrfache Proben, die ich mit eigenem Harn, welchem geringe Mengen Alkohols zugesetzt waren, anstellte, ergaben denn auch, dass nach Ablauf der 8. Minute der Apparat nicht so viel Alkohol anzeigte, als dem Harn beigemischt war, nämlich 1,5 pCt. bis 1,7 pCt. statt 2 pCt. In meiner Tabelle habe ich die hierauf bezügliche Correctur jedoch nicht angebracht. Bei Berücksichtigung dieser Fehlerquelle würden sich die gefundenen Zahlen um ein Geringes erhöhen, da ich — wegen der Zersetzung des Harnstoffs in der Hitze — den einzelnen Versuch stets nach Ablauf der 8. Minute abschloss.

Aber auch noch einen anderen Einfluss auf das Endresultat muss ich der Anwesenheit der in Lösung befindlichen Verbindungen beimessen. Der Stand der Quecksilbersäule an der Scala belehrt uns über die Spannung einer bestimmten Volumen-Quantität von Flüssigkeit — gleichviel ob Wasser oder Wasser + Alkohol. Nehme ich aber statt jener Flüssigkeit die nämliche Volumen-Quantität einer Salzlösung, so werde ich in dieser weniger Flüssigkeit haben, weil ein Theil derselben durch eine gewisse Quantität von Salzen ersetzt ist, es wird also in demselben Volumen — gleiche Temperatur natürlich immer vorausgesetzt — einer Salzlösung weniger Wasser sein, als in einem gleichen reinen Wassers, theoretisch also die Spannung unter sonst gleichen Verhältnissen bei Versuchen mit alkoholfreiem Harn zurückbleiben hinter derjenigen, welche reines Wasser zeigt. Und in der That hat sich dies auch in den Fällen, in welchen ich keinen Alkohol im Harn annehmen zu dürfen mich genöthigt sah, ganz so herausgestellt.

Schliesslich will ich nicht verschweigen, dass ich auf die Anwendung kleinster Mengen Baryt zur Neutralisation und Eliminirung der Kohlensäure erst geführt wurde durch die Erfahrungen, die ich bei Benutzung der von Geissler für Weinanalysen zu demselben Zwecke empfohlenen grösseren Quantität Aetzkalks machen musste. Setzt man nämlich den Aetzkalk nicht sehr vorsichtig nur in sehr kleinen Mengen dem Harne hinzu, so tritt leicht eine Zersetzung

Exspirationsversuche.

I.

5 Uhr 45 Min., 5 Stunden nach der letzten Mahlzeit:

Aufnahme von 30 C.-Ctm. fuselfreien Weingeistes mit warmem Wasser und Zucker. Mundhöhle und Rachen mit Trinkwasser ausgespült.

5 Uhr 55 Min., also 10 Minuten nach der Aufnahme, Beginn des Versuchs. Dauer: bis 6 Uhr 58 Min., also eine Stunde.

Der Inhalt der drei Wulff'schen Flaschen beträgt zusammen 162 C.-C. Alkoholgeruch ist nicht zu erkennen. Nachdem die Kohlensäure durch Aetzbaryt gefällt, und durch einige Tropfen verdünnter Schwefelsäure bis zum Eintritt der neutralen Reaction zurücktitrirt und dann filtrirt ist, wird auf dem Vaporimeter geprüft.

Dasselbe zeigt keine Spur von Weingeist an.

Das Ausscheiden der Kohlensäure durch Baryt war natürlich nothwendig, da die Anwesenheit dieses Gases den Stand des Quecksilbers in dem erhitzten Vaporimeter beeinflussen musste. Die kleine Operation selbst, d. h. das Zusetzen des Baryts u. s. w., änderte nichts, wie einige Controlversuche darthaten.

II.

5 Uhr 50 Min., Aufnahme von 50 C.-Ctm. Weingeist mit Wasser und Zucker.

6 Uhr 10 Min., Beginn des Versuchs. Derselbe verläuft ohne Störung bis 7 Uhr 20 Min., dauert also 1 Stunde 10 Min.

Der Inhalt der drei Wulff'schen Flaschen beträgt 165 C.-Ctm. Alkoholgeruch nicht wahrnehmbar. Die Prüfung auf dem Vaporimeter ergab, nachdem die Kohlensäure ausgefällt war, keine Spur von Weingeist.

III.

5 Uhr 45 Min. Aufnahme von 50 C.-Ctm. Weingeist.

6 Uhr 25 Min. Beginn des Exspirationsversuchs. Derselbe dauert ohne Störung 1 Stunde 25 Min., reicht also bis 2 Stunden nach der Aufnahme.

Die aus dem Inhalt der drei Wulff'schen Flaschen zusammengegossene Flüssigkeit lässt keinen Geruch nach Alkohol wahrnehmen.

Dagegen ist eine eben kenntliche Chromsäurereaction vorhanden, die jedoch dem anwesenden Speichel zuzuschreiben ist. Das Vaporimeter zeigt keine Spur von Weingeist an.

IV.

4 Uhr 45 Min. Aufnahme von 55 C.-Ctm. Weingeist. Beginn des Versuchs 5 Uhr 35 Min. Derselbe dauert bis 6 Uhr 40 Min. oder bis 2 Stunden nach der Aufnahme.

Der Inhalt der ersten Wulff'schen Flasche, der durch den eingeblasenen und aus dem Exspirationsrohr eingespülten Mundspeichel stark getrübt ist, gibt eine schwache Chromsäurereaction.

Der Inhalt der zweiten Flasche eine kaum wahrnehmbare; der Inhalt der dritten Flasche keine mehr.

Wir prüften diesmal auf dem Vaporimeter ohne vorher die CO_2 au der Versuchsflüssigkeit entfernt zu haben. Das Vaporimeter zeigte 0,18 Volumprocent.

V.

4 Uhr 55 Min. Aufnahme von 52 C.-Ctm. Alkohol. 6 Uhr 25 Min. $1^1/_2$ Stunde nach der Aufnahme Beginn des Exspirationsversuchs. Derselbe dauert bis 7 Uhr 35 Min., also 1 Stunde 10 Min.

Inhalt der ersten Wulff'schen Flasche gibt eine schwache Chromsäurereaction, unter der von 0,024 procentigem[1]) Alkohol. Keine Jodoformbildung möglich.

Inhalt der zweiten Flasche eine noch schwächere, Inhalt der dritten keine Reaction mehr.

Der zusammengegossene Inhalt der drei Wulff'schen Flaschen lässt keinen Alkoholgeruch erkennen.

Er wurde sodann auf dem Vaporimeter geprüft. Auch diesmal war die CO_2 nicht aus der Versuchsflüssigkeit entfernt. Das Instrument zeigte 0,2 Volumprocent.

VI.

Zur Controle für die Kohlensäure wurde der Versuch V in genau der nämlichen Weise nochmals wiederholt, nur wurde die CO_2 durch Baryt ausgefällt, ehe die Vorlageflüssigkeit ins Vaporimeter kam. Es ergab sich keinerlei Steigerung des Quecksilbers über den Nullpunkt. Ebenso blieb jedwede Reaction mit Jod oder Chromsäure aus.

Daraus folgt, dass in IV und V die beiden im Vaporimeter erhaltenen Zahlen nur auf das genannte Gas zu beziehen sind, wie das auch zu erwarten stand.

VII.

5 Uhr 25 Min. Aufnahme von 50 C.-Ctm. Weingeist.

6 Uhr 25 Min. Beginn des Exspirationsversuchs. Dauer bis 7 Uhr 10 Min.

Es wurde diesmal (wie in den folgenden Versuchen bis IX incl.) in einen Destillirapparat mit Liebig'schem Kühler exspirirt. Zwischen Exspirationsrohr und Retorte ist ein Chlorcalciumrohr mit ein wenig Wasser eingeschoben.

Nach Schluss des Versuchs war der Inhalt der Chlorcalciumflasche durch Speichel ein wenig getrübt, und gab eine schwache Chromsäurereaction, die der von 0,025 procentigem Alkohol ungefähr gleichkam.

Der Inhalt der geeisten Vorlage gab keine kenntliche Reaction.

Weder mit dem Inhalte des Chlorcalciumrohres noch mit dem der Vorlage liess sich eine Jodoformreaction erhalten.

VIII.

4 Uhr 45 Min. Aufnahme von 45 C.-Ctm. Weingeist. Es war gerade nur mehr dieses Quantum von ganz entfuseltem Alkohol übrig.

---

1) In der Dissertation steht in Folge eines Schreibfehlers 0,1 pCt.

zeigte sich dabei, dass jene ganz bequem bis zu 0,012 pCt., diese bis zu 0,024 hinab brauchbar ist. Durch Anfertigung zweier Reihen von Präparaten, beginnend mit diesen niedrigsten Zahlen und aufsteigend bis zu ihrem Zehnfachen wurde eine Scala erhalten, die zur colorimetrischen Bestimmung der etwa vorhandenen Weingeistmengen sich gut eignete.

Herr Aug. Schmidt beschreibt nun seine Versuche a. a. O. ungefähr wie folgt:

Um den in der Athemluft etwa enthaltenen Weingeist festzuhalten, exspirirte ich einmal (Exspirationsversuch I—VI incl. und XI—XII) in bestimmten Zwischenräumen nach der Alkoholaufnahme durch ein genügend weites Rohr, welches zu drei mit destillirtem Wasser versehenen und mit weiten Röhren verbundenen Wulff'schen Flaschen führte. Ausserdem exspirirte ich (Versuch VII—X) durch einen Destillirapparat mit Liebig'schem Kühler; zwischen Exspirationsrohr und Retorte war ein mit wenig Wasser beschicktes Chlorcalciumrohr eingeschoben. Die Nase wurde während des Versuches mit einer Klemme verschlossen. Das Ausathmen wurde in das Rohr hinein so sorgfältig ausgeführt, dass ein Verlust der Lungenluft nicht möglich war.

Unter Alkohol oder Weingeist ist überall nur der absolute, meistens genau von allem Fuselöl befreite verstanden.

Es handelte sich zunächst darum, zu prüfen, ob die Anordnung, den in der Athemluft etwa enthaltenen Alkohol in drei Wulff'schen Flaschen mit destillirtem Wasser aufzufangen, genügende Sicherheit gewähre. Zu diesem Behufe wurde das Exspirationsrohr in Verbindung gesetzt mit einer Kochflasche, welche destillirtes Wasser nebst einer bestimmten Quantität Weingeist enthielt. Die Flasche wurde auf dem Sandbade erwärmt, und die aufsteigenden Dämpfe durch einen Blasebalg in das System der Wulff'schen Flaschen getrieben. War die Methode genau, so musste der verdunstete Alkohol in der Flüssigkeit der Wulff'schen Flaschen ohne sonderlichen Verlust wieder nachzuweisen sein.

I.

Die Kochflasche enthält 150 C.-Ctm. destillirtes Wasser mit 5 pCt. oder 7,5 C.-Ctm. Weingeist. Der Apparat wird über eine Stunde in Thätigkeit gesetzt, wobei das Thermometer eine Temperatur von 83 bis 87 ° zeigt. Nach Unterbrechung des Versuches sind 75 C.-Ctm. Inhalt abgedunstet. Der Rückstand enthält keinen Weingeist mehr.

Die 1. Wulff'sche Flasche enthält 160 C.-Ctm. Flüssigkeit

	mit 2,95 pCt.	= 4,600 C.-Ctm. Alkohol,
die 2. enthält 125 C.-Ctm.	„ 1,05 „	= 1,312 „ „
die 3. enthält 110 „	„ 0,25 „	= 0,275 „ „
	in Summa	6,187 C.-Ctm. Alkohol.

Es waren also in den drei Wulff'schen Flaschen 6,18 C.-Ctm. Weingeist statt 7,5 enthalten. Verlust 1,3 C.-Ctm. oder 19 pCt.

II.

Derselbe Versuch wird mit denselben Mengen wiederholt. Das Vaporimeter weist in den Versuchsflüssigkeiten im Ganzen 6,105 C.-Ctm. nach. Also derselbe Verlust von 19 pCt.

III.

Der Versuch wird nun mit einer kleineren Menge von Alkohol — etwa so viel, wie event. in der Athemluft während einer Stunde enthalten sein könnte — wiederholt. Es werden 3 C.-Ctm. Weingeist mit 140 C.-Ctm. destillirtem Wasser erhitzt, und zwar etwas schwächer, wie in den beiden vorhergehenden Versuchen. Während des Versuches ist die Temperatur der ersten Flasche 47 ^{0}, die der letzten 25 ^{0}. Nach einer Stunde enthält das Gefäss fast genau 100 C.-Ctm. Rückstand. Der Rückstand gibt starke Chromsäure- und Jodoformreaction. Das Vaporimeter zeigt an:

0,75 pCt. = 0,75 C.-Ctm. Alkohol.

Die 1. Wulff'sche Flasche enthält 130 C.-Ctm. Starke Chromsäure- und Jodoformreaction. Das Vaporimeter zeigt an:

0,82 pCt. = 1,06 C.-Ctm.

Die 2. Wulff'sche Flasche enthält 70 C.-Ctm. Starke Chromsäure- und Jodoformreaction. Vaporimeter zeigt an:

1,08 pCt. = 0,75 C.-Ctm.

Die 3. Wulff'sche Flasche enthält 82 C.-Ctm. Schöne Chromsäure- und Jodoformreaction. Vaporimeter zeigt an:

0,38 pCt. = 0,26 C.-Ctm.

In Summa sind nachzuweisen von 3,0 C.-Ctm. 2,82 C.-Ctm.
Verlust also nur 0,18 C.-Ctm.

oder nicht ganz 7 pCt., — oder wenn wir die 0,75 C.-Ctm. des Rückstandes abrechnen, Verlust nur 8 pCt.

Die Anordnung war also eine genügende, um den in warmen Dämpfen durchgetriebenen Weingeist festzuhalten, und zwar um so sicherer, je kleiner die Quantität Weingeist. Ja die Verhältnisse liegen für die Exspirationsversuche weit günstiger als hier, indem bei diesen die Temperatur der ersten Wulff'schen Flasche im Mittel 23,5 ^{0}, die der dritten 16 ^{0} betrug (beim Exspirationsversuch XII, wo die Wulff'schen Flaschen in Eis gestellt waren, hatte die dritte Wulff'sche Flasche eine Temperatur von nur 1 ^{0}), während bei den Vorversuchen eine Temperatur von 47 ^{0} resp. 25 ^{0} vorhanden war, im letzteren Falle also viel mehr Weingeist entweichen musste.

Exspirationsversuche.

I.

5 Uhr 45 Min., 5 Stunden nach der letzten Mahlzeit:

Aufnahme von 30 C.-Ctm. fuselfreien Weingeistes mit warmem Wasser und Zucker. Mundhöhle und Rachen mit Trinkwasser ausgespült.

5 Uhr 55 Min., also 10 Minuten nach der Aufnahme, Beginn des Versuchs. Dauer: bis 6 Uhr 58 Min., also eine Stunde.

Der Inhalt der drei Wulff'schen Flaschen beträgt zusammen 162 C.-C. Alkoholgeruch ist nicht zu erkennen. Nachdem die Kohlensäure durch Aetzbaryt gefällt, und durch einige Tropfen verdünnter Schwefelsäure bis zum Eintritt der neutralen Reaction zurücktitrirt und dann filtrirt ist, wird auf dem Vaporimeter geprüft.

Dasselbe zeigt keine Spur von Weingeist an.

Das Ausscheiden der Kohlensäure durch Baryt war natürlich nothwendig, da die Anwesenheit dieses Gases den Stand des Quecksilbers in dem erhitzten Vaporimeter beeinflussen musste. Die kleine Operation selbst, d. h. das Zusetzen des Baryts u. s. w., änderte nichts, wie einige Controlversuche darthaten.

II.

5 Uhr 50 Min., Aufnahme von 50 C.-Ctm. Weingeist mit Wasser und Zucker.

6 Uhr 10 Min., Beginn des Versuchs. Derselbe verläuft ohne Störung bis 7 Uhr 20 Min., dauert also 1 Stunde 10 Min.

Der Inhalt der drei Wulff'schen Flaschen beträgt 165 C.-Ctm. Alkoholgeruch nicht wahrnehmbar. Die Prüfung auf dem Vaporimeter ergab, nachdem die Kohlensäure ausgefällt war, keine Spur von Weingeist.

III.

5 Uhr 45 Min. Aufnahme von 50 C.-Ctm. Weingeist.

6 Uhr 25 Min. Beginn des Exspirationsversuchs. Derselbe dauert ohne Störung 1 Stunde 25 Min., reicht also bis 2 Stunden nach der Aufnahme.

Die aus dem Inhalt der drei Wulff'schen Flaschen zusammengegossene Flüssigkeit lässt keinen Geruch nach Alkohol wahrnehmen.

Dagegen ist eine eben kenntliche Chromsäurereaction vorhanden, die jedoch dem anwesenden Speichel zuzuschreiben ist. Das Vaporimeter zeigt keine Spur von Weingeist an.

IV.

4 Uhr 45 Min. Aufnahme von 55 C.-Ctm. Weingeist. Beginn des Versuchs 5 Uhr 35 Min. Derselbe dauert bis 6 Uhr 40 Min. oder bis 2 Stunden nach der Aufnahme.

Der Inhalt der ersten Wulff'schen Flasche, der durch den eingeblasenen und aus dem Exspirationsrohr eingespülten Mundspeichel stark getrübt ist, gibt eine schwache Chromsäurereaction.

XX.

Ueber Santoninvergiftung und deren Therapie.

Von

C. Binz.

(Nach Versuchen des Herrn P. Becker.)

Vor zwei Jahren hatte ich Gelegenheit, eine heftige Vergiftung durch Santonin zu beobachten. Der Vater des Kindes, ein hiesiger Arzt, gab mir die Krankengeschichte des Falles, die ich unverkürzt hier folgen lasse, weil mir kein zweiter so genau beschriebener bekannt ist.

„Das Kind, 25 Monate alt, früher, Schnupfen ausgenommen, nie krank, erhielt am 28. November 1874, Morgens 6 Uhr, zwei Trochisci Santonini.[1])

Der Tag verlief in völligem Wohlbefinden, Stuhlgang erfolgte nicht. Nachmittags 4 Uhr traten plötzlich klonische Krämpfe der linken Gesichtshälfte auf, mit Zuckungen und Verzerrungen des Mundwinkels beginnend und dann besonders auf die linke Orbitalmusculatur übergehend. Im Beginn gleichzeitig zuerst unruhiges Zucken beider Bulbi, dann krampfhafte Stellung nach links, Erweiterung beider Pupillen, der linken stärker als der rechten. Nach wenigen Minuten traten dann klonische Krämpfe der linken oberen Extremität ein, mit den Fingern beginnend und dann auf den ganzen Arm übergehend. Die Stimme, die zu Beginn des Anfalls zitternd war, sistirte nach ca. 10 Minuten. Nach 15 Minuten scheint ein tonischer Krampf des linken Gesichtes und Armes einzutreten; nach ganz kurzem Bestand lassen jedoch sämmtliche Convulsionen nach; man sieht nur noch fibrilläre Zuckungen am linken Mundwinkel, an den linken Augenlidern, die linke Pupille bleibt noch eine Zeit lang weiter als die rechte; dann entsteht sehr rasch eine gleichmässig starke Verengerung und hierauf erst normale Weite. Zu Ende des Krampfes wurde

1) Die Pharmacopoea Germanica sagt in Bezug auf dieselben folgendes:

„Parentur e Santonino et massa cacaotina duplicis generis, ita ut singuli Trochisci, alteri Santonini centigrammata quinque (0,05), alteri milligrammata viginti quinque (0,025) contineant, qui Trochisci in vasis separatis serventur."

ein Klysma aus Essig applicirt, jedoch mit geringem Erfolge. Nach dem Anfall trat völlige Euphorie ein.

Um 5½ trat ein gleicher Anfall ein, von nur etwa 10 Minuten langer Dauer. Ein zweites Essigklysma wurde applicirt. Um 7 Uhr beginnen die Krämpfe wieder am linken Gesichte und Arme und dauern unter starker Steigerung fort. Um 7¼ Uhr betheiligt sich auch das linke Bein an den Krämpfen; die Stimme ist noch in undeutlich zitternden Lauten erhalten. Beide Augen sehen permanent nach links mit erweiterten Pupillen. Um 7½ Uhr drittes Essigklysma und warmes Bad.

Die Erscheinungen steigern sich, die Stimme bleibt aus. Gegen 8 Uhr geringe Zuckungen in der Bauch- und Thoraxmusculatur; dann betheiligt sich plötzlich auch die rechte Gesichtshälfte; die Bulbi drehen sich nach rechts, zugleich entstehen Kinnbackenkrämpfe; die Respiration droht stille zu stehen, während der Puls nicht wesentlich verlangsamt und die Herzaction noch kräftig ist. Schwacher Stridor ist vorhanden.

Um 8¼ Uhr wurde die künstliche Respiration eingeleitet und bis ½9 Uhr fortgesetzt. Bei probeweisem Prüfen während dieses Verfahrens zeigte sich entweder gar keine oder nur in langen Zwischenräumen schwache Respiration. Während dieser Zeit trat spontane Defäcation ein, gleich darauf Erbrechen. Dann erfolgten kurze Zeit klonische Krämpfe, auch der rechten untern Extremität, während die Krämpfe links geringer werden. Kurz vor ¾9 Uhr lautes Schreien und gleich darauf Sistiren aller Erscheinungen.

Am 29. November Morgens 8 Uhr treten dieselben Krämpfe der linken Gesichtshälfte und Hand wieder auf, wie Tags zuvor um 4 Uhr und es folgen an diesem Tage noch drei Krämpfe derselben Art. Am folgenden Tage treten in Pausen von ca. 5 Stunden nochmals schwächere Krämpfe wie Tags zuvor ein, indess werden während des ganzen Tages fibrilläre Zuckungen am linken Mund- und Augenwinkel beobachtet. Im Laufe des 1. December wiederholen sich nochmals zwei Krämpfe. Ebenso am Morgen des 2. December. Von da an bleiben die Krämpfe ganz aus, völlige Euphorie tritt ein, die sich auch an den Tagen zuvor zwischen den einzelnen Anfällen geltend machte. Der Urin, der mit Hülfe eines gelinden Diureticums reichlich gelassen worden, war bis zum 1. December intensiv gelbgrün verfärbt.

Bei der Einseitigkeit der Krämpfe ist zu berücksichtigen, dass die linke Gesichtshälfte des Kindes etwas schwächer entwickelt war, als die rechte, daher gewissermaassen einen Locus minoris resistentiae repräsentirte".

Unter den vielen Gründen, die für die Abhängigkeit der Krämpfe nur von dem Gift sprechen, möchte ich noch den erwähnen, dass auch späterhin keine Spur eines Krampfleidens sich mehr zeigte.

Ich bekam die Patientin Abends gegen 8 Uhr gleichzeitig mit Prof. Zuntz zu Gesicht. Ob die von uns angestellte künstliche Athmung von entscheidendem Nutzen war, lasse ich unbejaht. Die Anwendung von Chloroform u. dgl. wurde in Betracht gezogen aber wegen der schon vorhandenen Affection des Respirationcentrums als

zu gewagt erachtet. Die bekannten Lehrbücher der Toxikologie, welche wir consultirten, boten so gut wie nichts von Therapie. Unsere Stellung der schweren Erkrankung gegenüber kam uns im Ganzen recht hilflos vor.

Dies war einer der Gründe, weshalb ich Herrn P. Becker zu den nachfolgenden Experimenten veranlasste.

Der mitgetheilte Fall zeigte eine aussergewöhnliche Empfindlichkeit des gefährdeten Kindes gegen das Santonin. Somit war es wünschenswerth, zuerst zu sehen, ob hier nicht durch Zufall oder Nachlässigkeit die beiden gereichten Pastillen eine zu grosse Quantität Santonin enthielten. Es geschah deshalb die quantitative Bestimmung des Santonins in der Cacaomasse.

Diese Bestimmung bot zweierlei Schwierigkeiten. Die erste war die geringe zu bearbeitende Menge, die zweite das chemische Verhalten des Santonins zu dem Cacaofett. Santonin ist in letzterem löslich, und beide Körper werden wieder von einer grossen Anzahl der nämlichen Lösungsmittel aufgenommen. Eine gute Trennungsmethode konnte demnach nur nach mehrfachen Vorversuchen aufgefunden werden.

Es wurde 1,0 Grm. gewöhnliche käufliche Chokolade mit 0,060 Grm. Santonin zusammengerieben und dieses mit Aether wiederholt ausgezogen. Dazu wurde Wasser gegossen, was mit ein wenig Natronlauge versetzt war und der überstehende Aether langsam verdunstet. Das Fett blieb nun zusammengeballt an den Wandungen des Gefässes hängen. Die röthlichgelbe wässrige Flüssigkeit wurde filtrirt und der Filterrückstand mit leicht alkalischem Wasser gewaschen.

Auf dem Wasserbade eingedampft bis auf einige Cubikcentimeter, werden diese mit Salzsäure übersättigt und dann abermals bei gelinder Wärme eingeengt. Danach mit Chloroform geschüttelt, filtrirt, das Filter mit Chloroform ausgewaschen. Das Filtrat wird in gewogenem Gläschen auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme verdampft und es bleiben nun die bekannten tafelförmigen Krystalle des Santonins gelb gefärbt am Boden zurück. Nach scharfem Trocknen zeigen sie ein gegen 6 Milligramm zu hohes Gewicht. Sie werden deshalb in ganz wenig reiner Essigsäure gelöst und zum Krystallisiren hingestellt. Nach 3 Tagen schöne Krystalle, aber auch amorphe Massen dazwischen. Das Ganze wird darum mit ein wenig Wasser übergossen, 24 Stunden stehen gelassen und das klar darüberstehende Wasser entfernt. Abermaliges Trocknen über Chlorcalcium, nochmals Lösen in Essigsäure und langsames Auskrystallisiren. Es bilden sich nun schöne, von jeder Beimischung als der

einer gelblichen Färbung freie Krystalle, welche einen Gewichtsverlust von ungefähr $^1/_{10}$ obiger abgewogenen Menge darboten.

In einem zweiten Versuche wurde ein ziemlich übereinstimmendes Resultat erhalten, also ebenfalls Verlust von etwa $^1/_{10}$ der abgewogenen kleinen Santoninmenge.

Nachdem so eine Methode ausgefunden war, welche in Anbetracht der Kleinheit des Objectes ein hinreichend genaues Resultat gab, wurde eines der incriminirten Plätzchen selber der quantitativen Analyse unterzogen. Wir erhielten die Ziffer 0,0207. Die Plätzchen waren also solche der zweiten Stärke. Es ist praktisch lehrreich zu wissen, dass schon so kleine Quantitäten Santonin bei einem zarten, anämischen Kinde heftig wirken konnten. Die Möglichkeit bleibt natürlich bestehen, dass Plätzchen der doppelten Stärke in das Gefäss für die von 0,025 gerathen waren, oder auch, dass bei der Bereitung des Teiges der ganzen Masse an einer Stelle Santonin sich angehäuft hatte.

Aus den Thierversuchen, die sämmtlich mit dem leicht löslichen Natrum santonicum der Officinen angestellt wurden, ergab sich für Frösche dies:

Beide Species reagiren kaum auf Dosen bis zu 0,1 des Salzes. Geht man höher, so tritt zuerst allgemeine Erschlaffung ein. Die Athmung sistirt, die Rückenlage wird ertragen. Später entstehen Krämpfe von Rumpf und Extremitäten. Sie erscheinen spontan und beim Berühren und Erschüttern, Abtrennen der Grosshirnhemisphäre lässt sie unverändert, Abtrennen des Rückenmarks von der Medulla oblongata hebt sie ganz auf. Das Herz reagirt anfänglich auch auf Gaben nicht, die alles das bewirken. Allmählich geräth es in diastolischen Stillstand.

Demnach ergab sich: relativ grosse Unempfindlichkeit des Frosches, Lähmung der Nervencentren, spätere Erregung des Mittelhirns und verlängerten Marks und endliche Lähmung aller Theile.

Beim Warmblüter — Katzen und Kaninchen — zeigen die Krämpfe gute Uebereinstimmung mit denen beim Menschen in Bezug auf Sitz und allgemeinen Charakter. Ein Stadium besonderer Depression ist nicht wahrnehmbar. Plötzlich Zittern und Emporrichten der Ohren, Zähneknirschen, Contractur einer Gesichtshälfte, Rollen der Bulbi, Nicken und Drehen des Kopfes, Opisthotonus, Uebergehen der Krämpfe auf Rumpf und Extremitäten, Athemstillstand, Nachlass überall, freies Intervall, das je nach der Dosis kurz oder lang dauert. In ersterm Fall Continuität der Krämpfe, Erschöpfung und dauernder Athemstillstand. Während des ganzen Verlaufs ist der

Zustand der Pupillen kein beständiger. Ueber das Herz werde ich noch besonders reden.

Man sieht, der hauptsächliche Angriffspunkt der Vergiftung ist äusserlich zunächst der Bereich des 3.—7. Hirnnerven; und da die subjectiven Sehstörungen beim Menschen bekannt sind, haben wir den 2. hinzuzunehmen. Auch beim Warmblüter also deutet alles auf das Mittelhirn hin. Später Weitergreifen auf die Medulla. — Die Section der Thiere ergab niemals ein irgend nennenswerthes Resultat.

Wie beim Frosch und beim Menschen — vgl. die Krankengeschichte — so macht auch beim Hund und Kaninchen ein besonderer Einfluss des Santonin auf das Herz sich nicht geltend. Ich theile hier einen der angestellten Versuche mit.

Ein Hund von 6280 Grm. erhielt, um die Krämpfe, die hier die Beobachtung unmöglich gemacht hätten, zu vermeiden, 1,8 Grm. Chloralhydrat. Als die Wirkung desselben eintrat, wurde die Carotis mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht. Durch die geöffnete Vena jugularis externa, in die eine Glascanüle mit Kautschukverschluss eingebunden war, wurde dem Hunde das NaS̄ in 10 procentiger Lösung beigebracht.

12 h 0 m	Blutdruck	16—17 1/2	Ctm.	Hg.						
12 h 5 m	Injection von 0,01 NaS̄.									
12 h 8 m	Blutdruck	15 —16	Ctm.	Hg.	—	Inject.	von	0,01	NaS̄.
12 h 10 m	„	14 —16	„	„	—	„	„	0,01	„
12 h 12 m	„	15 —16 1/2	„	„	—	„	„	0,01	„
12 h 14 m	„	15 —17	„	„	—	„	„	0,02	„
12 h 18 m	„	15 —16 1/2	„	„	—	„	„	0,02	„
12 h 20 m	„	15 —17 1/2	„	„	—	„	„	0,02	„
12 h 22 m	„	15 —18	„	„					
12 h 24 m	„	15 —17 1/2	„	„	—	„	„	0,02	„
12 h 27 m	„	15 —17 1/2	„	„	—	„	„	0,02	„
12 h 30 m	„	15 —16	„	„	—	„	„	0,06	„
12 h 34 m	„	15 1/2—17	„	„	—	„	„	0,5	„
12 h 42 m	„	15 1/2—17	„	„					
12 h 48 m	„	15 —17	„	„					
12 h 52 m	„	16 —17 1/2	„	„					
12 h 55 m	„	15 —16 1/2	„	„					
1 h 0 m	„	15 —16 1/2	„	„					

Bis 1 Uhr 15 Minuten, wo das Thier getödtet wurde, schwankte der Blutdruck beständig zwischen 15—16 1/2 Ctm. Quecksilber. Zu bemerken ist noch, dass mehreremal zur Sicherung, dass die santonsaure Natronlösung auch wirklich zum Herzen gelangte, 1,0 Grm. 0,7 procentiger Chlornatriumlösung nachgespritzt wurde.

In einem ferneren Versuche mit genau dem nämlichen negativen Resultat wurde zur Controle des sofortigen Eindringens der Injection

ein Klysma aus Essig applicirt, jedoch mit geringem Erfolge. Nach dem Anfall trat völlige Euphorie ein.

Um 5½ trat ein gleicher Anfall ein, von nur etwa 10 Minuten langer Dauer. Ein zweites Essigklysma wurde applicirt. Um 7 Uhr beginnen die Krämpfe wieder am linken Gesichte und Arme und dauern unter starker Steigerung fort. Um 7¼ Uhr betheiligt sich auch das linke Bein an den Krämpfen; die Stimme ist noch in undeutlich zitternden Lauten erhalten. Beide Augen sehen permanent nach links mit erweiterten Pupillen. Um 7½ Uhr drittes Essigklysma und warmes Bad.

Die Erscheinungen steigern sich, die Stimme bleibt aus. Gegen 8 Uhr geringe Zuckungen in der Bauch- und Thoraxmusculatur; dann betheiligt sich plötzlich auch die rechte Gesichtshälfte; die Bulbi drehen sich nach rechts, zugleich entstehen Kinnbackenkrämpfe; die Respiration droht stille zu stehen, während der Puls nicht wesentlich verlangsamt und die Herzaction noch kräftig ist. Schwacher Stridor ist vorhanden.

Um 8¼ Uhr wurde die künstliche Respiration eingeleitet und bis ½9 Uhr fortgesetzt. Bei probeweisem Prüfen während dieses Verfahrens zeigte sich entweder gar keine oder nur in langen Zwischenräumen schwache Respiration. Während dieser Zeit trat spontane Defäcation ein, gleich darauf Erbrechen. Dann erfolgten kurze Zeit klonische Krämpfe, auch der rechten untern Extremität, während die Krämpfe links geringer werden. Kurz vor ¾9 Uhr lautes Schreien und gleich darauf Sistiren aller Erscheinungen.

Am 29. November Morgens 8 Uhr treten dieselben Krämpfe der linken Gesichtshälfte und Hand wieder auf, wie Tags zuvor um 4 Uhr und es folgen an diesem Tage noch drei Krämpfe derselben Art. Am folgenden Tage treten in Pausen von ca. 5 Stunden nochmals schwächere Krämpfe wie Tags zuvor ein, indess werden während des ganzen Tages fibrilläre Zuckungen am linken Mund- und Augenwinkel beobachtet. Im Laufe des 1. December wiederholen sich nochmals zwei Krämpfe. Ebenso am Morgen des 2. December. Von da an bleiben die Krämpfe ganz aus, völlige Euphorie tritt ein, die sich auch an den Tagen zuvor zwischen den einzelnen Anfällen geltend machte. Der Urin, der mit Hülfe eines gelinden Diureticums reichlich gelassen worden, war bis zum 1. December intensiv gelbgrün verfärbt.

Bei der Einseitigkeit der Krämpfe ist zu berücksichtigen, dass die linke Gesichtshälfte des Kindes etwas schwächer entwickelt war, als die rechte, daher gewissermaassen einen Locus minoris resistentiae repräsentirte".

Unter den vielen Gründen, die für die Abhängigkeit der Krämpfe nur von dem Gift sprechen, möchte ich noch den erwähnen, dass auch späterhin keine Spur eines Krampfleidens sich mehr zeigte.

Ich bekam die Patientin Abends gegen 8 Uhr gleichzeitig mit Prof. Zuntz zu Gesicht. Ob die von uns angestellte künstliche Athmung von entscheidendem Nutzen war, lasse ich unbejaht. Die Anwendung von Chloroform u. dgl. wurde in Betracht gezogen aber wegen der schon vorhandenen Affection des Respirationcentrums als

Zur Illustrirung der positiven Wirkung der drei anderen genannten Dinge setze ich einen Versuch aus Herrn Becker's Inaug.-Dissertation (1876) hierher.

Versuch 9.

Kätzchen von 515 Grm.

10 h 0 m Injection von 0,3 $Na\bar{S}$.
10 h 20 m Abermalige Injection von 0,3 $Na\bar{S}$.
11 h 0 m Trotz der guten Bedeckung beginnt das Thier zu zittern; dann schreit es oft und zeigt gesteigerte Reflexerregbarkeit.
11 h 5 m Das Thier schreit ohne Aufhören und zuckt einigemal.
11 h 10 m Erster Krampfanfall; die Symptome sind die nämlichen, wie beim Kaninchen. Die Dauer des Anfalls beträgt 1 ¼ Minute. Koth- und Harnentleerung.
11 h 20 m Zweiter Anfall mit starken Fluchtversuchen verbunden. Bei Vorhalten von Aether Aufhören desselben in ¾ Minute. Das Thier liegt mit geschlossenen Augen da. Nach etwa 5 Minuten öffnet es dieselben, schreit mehreremal und es beginnt der dritte Anfall, dessen Dauer durch Aether verkürzt wird.
11 h 30 m Anfall; ohne Anwendung des Aethers: Dauer 1½ Minute.
11 h 37 m Ein Anfall durch Aether in ½ Minute coupirt.
11 h 45 m Anfall; ohne Aether: Dauer 1¼ Minuten unter heftigem Schreien des Thieres.
Sowohl nach Vorhalten des Aethers, als ohne denselben tritt nach dem Anfalle völlige Ruhe ein, die als Ermattung aufzufassen ist.
11 h 53 m Anfall durch Aether coupirt innerhalb 32 Secunden.
11 h 56 m Anfall; ohne Aether: 1½ Minute.
12 h 0 m Anfall; mit Aether: geht in 28 Secunden vorüber.
12 h 4 m Anfall; ohne Aether: 1⅔ Minute; Respiration 64.
12 h 9 m Anfall; mit Aether: ½ Minute.
1—2 Minuten nach jedem Anfalle schreit das Thier; erwacht dabei aus seinem Zustande und befindet sich bis kurz vor dem Anfalle relativ munter.
12 h 13 m Anfall; ohne Aether; Dauer 1½ Minute.
12 h 17 m Anfall mit Aether in 26 Secunden coupirt.
Innerhalb der nächsten halben Stunde werden noch sechs Anfälle durch Vorhalten von Aether in ca. ½ Minute coupirt.
12 h 42 m Loses Ueberdecken des Thieres mit einer grossen Glasglocke, in der einige Tropfen Aether auf Werg sich befinden. Bald darauf 48 tiefe Inspirationen pro Minute.
12 h 52 m Beginn eines Anfalles. Sofortiges Erneuern des Aethers. Vom ganzen Anfalle werden nur ein paar allgemeine Zuckungen bemerkt und nach etwa 6 Secunden tritt wieder vollkommene Ruhe ein. Bald nachher wird die Glasglocke entfernt, weil die Athemzüge zu selten werden.
12 h 58 m Respiration ist 32 pro Minute.

1 h 5 m Abermaliges Ueberdecken mit der Glasglocke; fortwährend einzelne schwächste Zuckungen, die sich zum Beginn eines Anfalles ausbilden. Sofortiges Coupiren durch Aether.

1 h 19 m Die Zuckungen dauern fort; ein Anfall durch Aether coupirt.

1 h 25 m Das Thier schreit; es entstehen Zuckungen in allen Extremitäten und am ganzen Körper; Respiration 60. Innerhalb der nächsten 20 Minuten werden 5 Anfälle durch Aether coupirt.

1 h 47 m Ein Anfall ohne Aether dauert 2 Minuten und ist sehr stark.

1 h 55 m Ein Anfall mit Aether verschwindet in 20 Secunden.

Etwa alle 5 Minuten wird ein Anfall durch Aether coupirt. Die Zuckungen dauern fort; das Thier ist gut eingehüllt.

2 h 40 m Von jetzt ab wurde Chloroform benutzt.

Ein Anfall wird durch Chloroform innerhalb 4 Secunden coupirt. Auch die folgenden alle 3 Minuten entstehenden Anfälle werden durch Chloroform rasch zum Aufhören gebracht.

3 h 40 m Erster Anfall nach einer Pause von 12 Minuten; derselbe verläuft ohne Chloroform in 45 Secunden.

3 h 43 m Anfall mit Chloroform: 14 Secunden. Respiration beträgt 52 pro Minute.

4 h 0 m Anfall nach 17 Minuten Pause; durch Chloroform auf 15 Secunden abgekürzt.

4 h 5 m Anfall ebenso coupirt; Respiration ist 48; das Thier beginnt zu schlafen; der Schlaf ist normal; die Zuckungen sistiren.

5 h 30 m Thier erwacht aus der Narkose, schreit und schläft weiter.

6 h 15 m Temperatur 36°,9. Respiration 34. Thier ist warm eingehüllt.

7 h 0 m Aufwachen und mehrmaliges Schreien des Thieres. Es kann gehen und stehen. Jedoch werden beim Aufheben der Füsse Zuckungen derselben bemerkt. Auch der Gesichtssinn scheint gelitten zu haben; denn das Thier sieht nicht, wohin es geht, läuft vielmehr gegen die Wand, und setzt man es auf einen Tisch, so geht es gerade aus und würde herabfallen.

7 h 45 m Das Thier beginnt wieder zu schlafen.

8 h 30 m Erwachen; noch immer ist der Gang schwankend, bessert sich jedoch, nachdem das Thier 5 Minuten gegangen ist; nur die Zuckungen in den Vorderfüssen kehren öfters wieder.

8 h 45 m Thier, fest eingehüllt, beginnt wieder zu schlafen.

9 h 0 m Das Thier wird in einen Brütofen, dessen Anfangstemperatur 40 °C. beträgt, aber erkalten gelassen wird, gesetzt, worin es die Nacht hindurch bleibt.

Am nächsten Morgen befindet sich das Thier ziemlich wohl; das Gehen hat sich bedeutend gebessert; Zuckungen in allen Extremitäten sind vereinzelt. Vorgesetzte Milch berührt es nicht; kräftiges Urinlassen. Mittags und Abends frisst das Thier.

Auch am nächsten Tage bleibt dieser Zustand und am dritten Tage ist das Thier völlig munter, spielt und zeigt keine Veränderung trotz der starken Vergiftung.

Bei diesem wie bei allen übrigen Versuchen war ein Coupiren nur dann möglich, wenn man gleich bei den ersten Symptomen mit dem Narkoticum vorging. Einmal im Zug, konnte der Anfall nur auf ein Drittel oder die Hälfte der gewöhnlichen Zeit abgekürzt werden. Ist die Athmung schon spärlich geworden, so lässt sich natürlich so gut wie nichts mehr davon erwarten.

Um die gegengiftige Wirkung des Chloralhydrats zur Geltung zu bringen, ist es nöthig, das Mittel schon vor der Vergiftung mit Santonin dem Thiere zu injiciren, wie Folgendes zeigt:

Versuch 6.

Es wurden einem Kaninchen, welches 460 Grm. wog, 0,1 Chloralhydrat in 10 procentiger Lösung und gleichzeitig 0,4 Na$\bar{S}$ subcutan injicirt. Nach einer Stunde, in der sich alle Vergiftungserscheinungen in gleichem Maasse wie sonst zeigten, starb das Thier.

Da eine ersichtliche Wirkung des Chloralhydrat möglicherweise deshalb nicht eintreten konnte, weil das Santonin schneller wirkte, so wurde einem 455 Grm. schweren Kaninchen, vom nämlichen Wurf, 0,1 Chloralhydrat in 10 procentiger Lösung subcutan injicirt und gewartet bis die Chloralnarkose deutlich war. Nach einer halben Stunde, um

9 h 20 m Injection von 0,4 Na$\bar{S}$. Das Thier schläft weiter.
10 h 40 m Das Thier wacht wieder auf. Nachdem es 0,05 Chloralhydrat erhalten hat, schläft es wieder ein; Respiration 40.
1 h 0 m Die Temperatur ist auf 29 ⁰ gesunken. Das Thier wird in Watte gehüllt; es lässt vielen grüngelben Harn.
4 h 0 m Die Temperatur ist 32 ⁰,2.
5 h 30 m Die Temperatur ist 36 ⁰,4. Das Thier ist wach und befindet sich völlig wohl, ungeachtet der giftigen Dosis des Santonins.

Gelegentliche Versuche am Menschen müssen zeigen, ob hier die nämliche Therapie anschlägt. Bei der Uebereinstimmung aller übrigen Dinge ist es zu erwarten. Wegen der grösseren Unschädlichkeit wird man dem Aether den Vorzug geben vor dem Chloroform. Das Chloralhydrat wird über die Vergiftung allmählich hinüberhelfen, nachdem die erste Wucht der Krämpfe durch Aether gedämpft worden ist.

Zum Schluss lasse ich hier ein Verzeichniss der unabsichtlichen und bis zu Krämpfen gegangenen Vergiftungsfälle folgen, welche mir, theils im Original theils im Auszug, bekannt geworden sind:

Hoffmann, Med. Zeitschr. d. Ver. f. Heilk. in Pr. 1836. No. 14. — Noack, Schmidt's Jahrb. Bd. 38. S. 19. — Spengler, Deutsche Kl. 1850. S. 507. — Posner, Allg. med. Centralztg. 1850. S. 317.

— Heydloff, Preuss. Ver.-Ztg. 1852. S. 34. — Löhrmann, Med. württemberg. Corr.-Bl. 1860. No. 3. — Berg, ibid. 1862. No. 17. — Snyders, Nederl. Tydsch. f. Gen. 1868. I. p. 68. — v. Linstow, Eulenberg's Viertelj. f. ger. Med. Bd. 21. S. 80 und Centralbl. f. d. med. W. 1875. S. 304. — Audant, Bullet. gén. de Thér. 1872. p. 79.

Man vgl. ausserdem die experimentellen Arbeiten von Rose, Arch. f. path. Anat. Bd. 16. S. 233. — Bd. 18. S. 15. — Bd. 28. S. 30. — Manns, Dissert. Marburg 1858. — Falck, Deutsche Kl. 1860. No. 27 und 28. — Hasselt und Rienderhof, Arch. f. holländ. Beitr. 1860. S. 231. — Th. Krauss, Dissert. Tübingen 1869.

XXI.

Zur Wirkungsweise schlafmachender Stoffe.

Von

C. Binz.

Vor drei Jahren hielt ich auf Grund der Verknüpfung mannigfacher Thatsachen folgenden Ausspruch [1]) für zulässig:

„Der natürliche Schlaf ist meines Erachtens aufzufassen als Ermüdung gewisser Hirnzellen. Sie kommt zu Stande durch deren Arbeit, welche in Perception und Reproduction besteht. Hierbei müssen sich wie bei jeder anderen thierischen Zelle vorzugsweise saure, chemisch lähmende Stoffwechselproducte gestalten, welche die Arbeit so lange zum Theil oder ganz sistiren, bis die Lymphgefässe der Pia und das Blut diese Producte weggeführt und ausgeglichen haben. Dem Morphin ist eine ähnliche vorübergehend die Zellensubstanz lähmende und darum schlafmachende Einwirkung eigen."

Mein Glaube war, ich hätte damit etwas noch nicht Gesagtes niedergeschrieben. Bald nachher jedoch begegnete ich folgender Stelle eines älteren Autors [2]):

„Die nächste Ursache der temporären Suspension der Hirnthätigkeit kann nicht darin liegen, dass es an wirksamem Material fehlt, oder dass dieses durch Oxydation erschöpft ist; denn das schon ermüdete Gehirn kann durch passende Reize zu erneuter Thätigkeit gebracht werden. Durham findet diese Ursache in den Umsatzproducten und beruft sich auf die Beobachtung, dass die Hirnsubstanz eines eben getödteten Thieres neutral oder selbst schwach alkalisch reagirt, nach kurzer Einwirkung der Atmosphäre dagegen sauer. Heynsius hatte übrigens schon vor Durham gefunden, dass die ganz frische Hirnsubstanz vom Schaf oder vom Rind eher sauer als alkalisch reagirt, was dann Funke bestätigte, der zugleich nachwies, dass bei gesteigerter Hirnthätigkeit saure Reaction, bei Unthätigkeit des Gehirns alkalische Reaction sich einstellt.

---

1) Grundzüge der Arzneimittellehre. 1874. S. 3.

2) Schröder van der Kolk, Die Pathol. u. Therap. der Geisteskrankh. Braunschweig 1863. S. 56.

Heynsius (Nederl. Tydschr. v. Geneesk. 1859. p. 651) hat im Weiteren dargethan, dass die Diffusion oder Exosmose des Albumen durch Säure gehindert, durch Alkali gefördert wird. Hat sich also nach längerer Thätigkeit in Folge der Oxydation Säure im Gehirn angehäuft, dann transsudirt weniger Albumen aus den Blutgefässen, der Stoffwechsel oder vielmehr die Zufuhr ist geringer, und erst während der Ruhe kann die saure Flüssigkeit aufgenommen und weggeführt werden, wodurch dann das Organ zu erneuter Thätigkeit geschickt wird. Diese Säurebildung würde aber ein Correctiv der Ueberreizung oder übermässigen Thätigkeitsäusserung sein. Nach Durham verhindert die Säure die Oxydation, nach Heynsius beschränkt sie die Transsudation des Albumen."

Die Arbeit von Heynsius ist mir im Original nicht zugänglich. In der von Durham[1]) finde ich, dass er zwar grossen Werth auf den Zustand der Circulation im Gehirn als Ursache des Schlafes legt, gleichwohl aber sagt, die Producte chemischer Thätigkeit des Gehirns seien die Ursache seiner vorübergehenden Lähmung. Das Arbeiten des Gehirns sei von der Oxydation seiner Substanz begleitet und stehe zu ihr in gradem Verhältniss.[2])

Preyer hat der, wie man sieht, alten Theorie vom Schlaf als Ermüdung des Gehirns durch Stoffwechselproducte eine Stütze verliehen durch den Nachweis der hypnotischen Eigenschaften der Milchsäure in Form ihres Natronsalzes.[3]) In einem Vortrag, „Ueber die Ursachen des Schlafes," gehalten 1876 in Hamburg[4]), gibt er den uns schon bekannten Gedankengang wieder. Neu ist seine Hypo-

1) The Physiology of Sleep. Guy's Hospital Reports. Vol. VI. London 1860. p. 149—173. Ein gutes Referat (Huppert) in Schmidt's Jahrb. CX. 13.

2) Schon lange vorher, zu einer Zeit, wo sonst in Deutschland über den Schlaf nur in sog. philosophischem Stil geredet wurde, schrieb Johannes Müller (Handb. d. Physiol. 1840. II. 579): „Jene Art von Erregung der organischen Zustände des Gehirns, welche bei der Geistesthätigkeit stattfindet, macht allmählich das Gehirn selbst zur Fortsetzung dieser Action unfähig und erzeugt dadurch Schlaf, der hier dasselbe ist, was die Ermüdung in jedem anderen Theile des Nervensystems. Das Aufhören oder die Remission der geistigen Thätigkeit im Schlafe macht aber auch eine Integration der organischen Zustände, wodurch sie wieder erregbar werden, möglich. Das Gehirn, dessen Wirkungen bei dem geistigen Leben nöthig sind, gehorcht dem allgemeinen Gesetz für alle organische Erscheinungen, dass die Lebenserscheinungen als Zustände der organischen Theile mit Veränderung ihrer Materien erfolgen."

3) Centralbl. f. d. med. W. 1875. S. 577.

4) Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. Leipzig 1876. S. 442. — Von den früheren Arbeiten über diesen Gegenstand erwähne ich noch die von Kohlschütter, in der Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 34. S. 42. Sie ist betrachtenden Inhalts. Experimentell die Frage sehr fördernd, wenn auch nach anderer Richtung, ist die ältere des nämlichen Verfassers in der nämlichen Zeitschr. Bd. 17. S. 209 (Jahrg. 1863): „Messungen der Festigkeit des Schlafes".

these, das Gehirn werde unthätig, weil die angehäuften Stoffwechselproducte den Sauerstoff an sich reissen, der sonst im Gehirn verwendet wird. Mit grosser Geschwindigkeit entzögen sie ihn diesem Organ und hierdurch beeinträchtigten sie seine Functionen.

Es schien mir möglich, der Sache auch auf einem anderen Wege näher zu kommen — denn auf einem allein wird sie wohl nicht gelöst werden — und ich machte deshalb diesen Versuch:

Ein gesunder Warmblüter (ich verwandte Katzen und Kaninchen) wird durch Schnitt in beide Carotiden getödtet und rasch sein Gehirn blossgelegt. Aus der grauen Substanz werden Stückchen ausgeschnitten und in bereit stehende Lösungen gebracht. Es sind 1) 0,7 pCt. Kochsalz, 2) dieses mit 0,2 pCt. schwefelsaurem Atropin, 3) das nämliche mit 0,2 pCt. schwefelsaurem Morphin. Sehr feines Zerzupfen in einem starken Tropfen der drei Flüssigkeiten auf dem Objectträger, Bedecken und Einlegen in eine feuchte Kammer.

Geschieht alles in richtiger Weise, so haben die Gehirnrindenstückchen, von dem Augenblick ihrer Abtrennung an, die Luft nicht mehr berührt, sondern waren stets von den Lösungen bedeckt. Nach viertelstündigem Liegen werden sie mit Hartnack 9 untersucht. No. 1 zeigt klare, fein contourirte und nur ganz leicht gewölkte Ganglienzellen und eine helle körnige Zwischensubstanz (Centralnervensubstanz Rindfleisch's [1])); No. 2 ein ähnlich helles Bild, von No. 1 nicht zu unterscheiden; No. 3 zeigt scharf contourirte Zellen von trübem Protoplasma und gedunkelte Zwischensubstanz.

Der Unterschied ist so deutlich, dass es mir jedesmal gelang, das Morphin- von dem Atropin- und von dem Controlpräparate bei bedeckter Signatur zu bezeichnen. Die Einwirkung erinnert an einen Gerinnungsvorgang. Hat man verdünnte Säuren zugesetzt, so z. B. Milchsäure 1 : 3000, oder sehr verdünnte Salpetersäure, so bekommt man das nämliche Bild, wie durch das neutral reagirende Morphinsalz.

Man kann mit dem Verhältniss 1 : 500 der beiden Alkaloidlösungen nach unten und oben variiren, stets erhält man das gleiche Resultat, bei grossen Verdünnungen natürlich nicht so prägnant wie etwa bei 1 : 100. Die Differenz in der Dunkelung der Zwischensubstanz konnte ich beim Morphin noch bis zu 1 : 5000 verfolgen, nachdem die Präparate mehrere Stunden in der feuchten Kammer reponirt gewesen.

Ich hatte diesen Versuch vor jetzt drei Jahren angestellt und mich von dem Unterschied der Einwirkung überzeugt. Einen ge-

1) Arch. f. mikroskop. Anatomie. VIII. S. 453.

wandten Mikroskopiker unter meinen Schülern veranlasste ich dann, in meinem Institut die Sache weiter zu führen und zu beschreiben.[1]) Es ergab sich, dass die geschilderte Dunkelung der Gehirnrindensubstanz bewirkt wird vom Morphin, Chloralhydrat, Chloroform und Aether; nicht bewirkt wird vom Atropin, Kaffein, Chloroxaläthylin[2]), Kampfer und der Pyrogallussäure.

Alle Substanzen reagirten neutral. Aether und Chloroform wurden in Form von Dämpfen in der feuchten Kammer applicirt.

Wie man sieht, sind die erstgenannten vier Stoffe als schlafmachende bekannt, während man von den letztgenannten eher das Gegentheil sagen muss. Atropin, Kaffein und Kampfer schaffen beim Menschen einen Erregungszustand des Gehirns, der erst spät in Erschlaffung übergeht. Chloroxaläthylin, obschon ein ausgeprägtes Nervengift, erwies sich bei Thieren so indifferent für das grosse Gehirn, wie Atropin; und die Pyrogallussäure, welche unter anderen in der Lösung von 1:100 mikrochemisch nicht einwirkte, ist ebenfalls kein Hypnoticum.

Zur Anstellung des Versuchs gehört natürlich eine recht rasche und doch sorgfältige Präparation und ferner Vertrautwerden mit den rasch nacheinander auf dem nämlichen Mikroskop zu vergleichenden Bildern. Vor subjectiver Täuschung sicherte mich, meinen Assistenten Dr. Heubach und Hrn. L. Wilhelm, wie bereits angegeben, das Unterscheiden der Präparate bei verklebten Signaturen.

Ergebnisse aus früherer Zeit, welche hierher gehören dürften, sind diese:

In mannigfacher Weise zeigte ich[3]), dass dem Chinin die Eigenschaft zukommt, auf gewisses Protoplasma so einzuwirken, dass dessen Oxydation herabgesetzt wird. Rossbach[4]) dehnte dies auf die anderen officinellen Alkaloide aus. Die Oxydationsfähigkeit von Protoplasma kann durch die Alkaloide ganz aufgehoben werden, ebenso die Peptonisirung von Eiweiss beim Schütteln in einer Ozonatmosphäre. Erwärmt man Eiweiss mit Alkaloidsalzen, so entsteht ein schwer lösliches Albuminat. Dass man die officinellen Pflanzenbasen im Harn nach Stunden und Tagen wiederfindet, ist eine oft constatirte Thatsache. Es folgt aus ihr eine gewisse Persistenz derselben innerhalb der Gewebe.

---

1) L. Wilhelm, Inaug.-Dissertation. 1876 (19. Juli).

2) Dieses Archiv. IV. 340.

3) Zuletzt Heubach in diesem Arch. V. S. 35.

4) Verhandl. d. Würzb. ph. med. Ges. 1872. Sep.-Abdr. S. 43. — Pharmakol. Unters. Würzburg 1873. S. 155 u. 176.

Grosse Unterschiede machen in dem allgemeinen Gesetz sich geltend. Nicht jedes Alkaloid thut das Nämliche an dem nämlichen Protoplasma. Abweichende Affinitäten finden sich hier ebenso deutlich, wie abweichende Wirkungen am lebenden Körper. Wir dürfen vermuthen, dass beide nicht ohne Beziehung zu einander sind. Die längere Dauer der Narkose weist auf festere Bindung des Morphins und Chloralhydrats durch das Gehirneiweiss hin. Aether und Chloroform sind flüchtig wirkende Schlafmittel. Ihre Spur verschwindet rasch aus dem Organismus. Sie sind also wohl nur lose gebunden und werden bald fortgeführt oder zerlegt.[1])

Die mikrochemische Einwirkung unserer Hypnotica auf das Gewebe der Hirnrinde, die Nichteinwirkung nahe verwandter Körper, welche aber keine Hypnotica sind — Atropin[2]) hat nur drei Atome Wasserstoff mehr in seinem Molekül, ist sonst in der empirischen Formel ganz gleich dem Morphin —, ist ein kleiner Beitrag zur Klärung des Dunkels, das auf dem Gebiete des künstlichen und natürlichen Schlafes noch besteht. Ich habe hier nur noch die Zulässigkeit der Methode hervorzuheben. Wenn wir das Froschherz, die Niere oder das Hämoglobin isoliren, mit ihnen Versuche anstellen und daraus Schlüsse ziehen auf das Leben, so thun wir wesentlich nichts anderes, als wenn wir, unter gewissen Vorsichtsmaassregeln gegen die Zersetzung, mit der Hirnsubstanz wie angegeben verfahren. Und jede Vagus- oder Rückenmarksdurchschneidung schafft uns ein Organ, das in gewissem Sinne ein anderes ist, als es während des intacten Lebens war. Dennoch arbeiten wir damit und benutzen die Resultate als Glieder in der langen Kette biologischer Folgerungen.

Psychiatrische Kreise besitzen vielfach die Ueberzeugung, die Hypnotica wirkten lediglich durch Gefässcontraction im Gehirn. Manche Thatsachen scheinen diese Meinung zu unterstützen. Bleichsüchtige Personen, deren Gehirn wir uns als blutarm zu denken

1) Dragendorff konnte beim vergifteten Menschen und einige Mal bei Thieren das Morphin nachweisen im Blut, in der Leber und im Harn, nie im Gehirn (Untersuchungen a. d. pharmaceut. Institut in Dorpat. St. Petersburg 1871. S. 129—139). Man wird daraus nicht schliessen wollen, das Morphin habe mit dem Gehirn nichts zu thun, sondern eher, dass hier eine specifische Bindung oder Umsetzung stattfindet, die den bisherigen Methoden es nicht ermöglichte, das Alkaloid oder sein Derivat zu isoliren.

2) Atropin = $C_{17}H_{22}NO_3$. — Morphin = $C_{17}H_{19}NO_3$.

gezwungen sind, haben den ganzen Tag mit dem Schlafe zu kämpfen. Blutverluste acuter Art machen schläfrig, und bei der plötzlichen Verengerung der Gehirngefässe, welche eine Ursache von Ohnmacht und Epilepsie sein kann, sehen wir Reactionslosigkeit des Schädelinhalts bis zur tiefsten Narkose auftreten. Auch von der entgegengesetzten Seite her stellt obige Meinung als durch die Erfahrung gestützt sich dar. Unser Denken geht am lebhaftesten und leichtesten vor sich, wenn das Herz kräftig arbeitet, wenn unser Gesicht, also wahrscheinlich auch das Innere, leicht geröthet ist, wenn eine kräftige Speisung des Gehirns mit fortwährend neuem Blute stattfindet.

Und dennoch lassen diese Dinge sich mit der toxischen Theorie des Schlafes wohl vereinbaren. Die Bildung der Ermüdungsstoffe im Gehirn muss beim Wachen unaufhörlich geschehen. Ist der Blutstrom in ihm schwach und träge, so kann nur eine langsame Auswaschung jener Stoffe stattfinden; die Zellen bleiben mit ihnen überladen und Schläfrigkeit ist die Folge. Das Entgegengesetzte geschieht, wenn der Blutstrom voll und energisch ist.

Das bestimmte Festhalten an der alten Auffassung, wie ich es im mündlichen Verkehr erfuhr und oft gedruckt niedergelegt fand, veranlasste mich zur eigenen Prüfung dieses auch praktisch wichtigen Gegenstandes. Es entstanden daraus folgende Versuche:

I. Einem kräftigen Hunde wurde mittelst eines Trepans ein Stück von 18 Mm. Durchmesser aus dem Scheitelbein entfernt, und die Dura mater vorsichtig losgelöst. Der Hund hatte vorher 1,5 Chloralhydrat subcutan erhalten und war dann ätherisirt worden. Blutung gering.

Während des tiefen Schlafes, in welchem Herz und Athmung ganz regelmässig arbeiteten, konnte nun die Oberfläche des Gehirns genau betrachtet werden. Sie zeigte strotzend gefüllte Venen nebst starker Injection der Capillaren. Die Substanz war rosenroth.

Der Hund erwachte bald aus dem Schlafe. Er lag gefesselt auf dem Tisch, hob aber den Kopf und reagirte auf Zurufen. Eine Veränderung in dem Aussehen des Gehirns liess sich nicht bemerken.

Nach 3 Stunden wird das Gehirn wieder besehen. Es war unterdessen von der darüber zusammengenähten Kopfhaut bedeckt gewesen. Der Zustand aller Gefässe ist ungefähr der nämliche. Hierauf wurde wieder ätherisirt und die Beobachtung während einer halben Stunde fortgesetzt. Leichter Schlaf; Herz und Athmung regelmässig; an den Gefässen keine Aenderung. Darauf Inhalation von Chloroform, welche das Thier in etwa 5 Minuten ganz ruhig verenden liess. Eine deutliche Veränderung der Gefässe liess sich vorher nicht constatiren.

II. Bei einem kräftigen Kaninchen wurde das Schädeldach durch Trepanation an einer Stelle eröffnet und die Dura mater frei gelegt.

Nachdem sich das Thier von dem übrigens unbedeutenden Eingriff erholt hatte, wurde die Narkose mit Aether eingeleitet. An den deutlich sichtbaren Gefässen zeigte sich keine Veränderung obwohl sich das Thier in tiefem Schlafe befand.

Nach Verlauf von 2 Stunden wurde bei dem Kaninchen, das sich inzwischen wieder vollständig erholt hatte und munter umherlief, die Dura abgetragen, so dass das Gehirn frei zu Tage lag. Das Thier wurde auf's Neue ätherisirt. Bei der Beobachtung der Blutgefässe war wieder nichts wahrzunehmen.

Das Thier erholte sich sofort wieder und nach ½ Stunde wurden 0,25 Chloralhydrat in wässriger Lösung injicirt. Die Injectionen wurden unter die Haut des Rückens gemacht. Nach ¼ Stunde wurde nochmals 0,25 Chloralhydrat gegeben, und da das Kaninchen auch hierauf noch nicht schlief, nach ½ Stunde abermals dieselbe Dosis. Nach Verlauf von ¼ Stunde, nachdem die letzte Injection gemacht worden war, traten die ersten Erscheinungen der Narkose ein. Die Betrachtung des blossgelegten Gehirns, welches etwas aus der Trepanationswunde hervorgequollen war, zeigte dasselbe anfangs ziemlich blutreich, später jedoch deutlich weniger injicirt als vorher und als zu Anfang.

III. Durch Trepanation wurden bei einem Kaninchen die Dura und die durchscheinenden Gehirngefässe frei gelegt. Die unbedeutende Blutung war schnell gestillt, und hierauf wurde dem Thiere 0,5 Chloralhydrat und nach 20 Minuten nochmals 0,25 Chloralhydrat subcutan injicirt.

Gleich nach der letzten Injection zeigten sich die Anfänge der Narkose, und nach 10 Minuten lag das Thier in tiefem Schlaf. Die Gehirnoberfläche war normal blutreich, und die grösseren Gefässe zeigten keine Veränderung ihres Lumens.

Eine Stunde später lag das Thier noch immer in tiefer Betäubung. Das Gehirn zeigte sich jetzt weniger bluthaltig. Später traten Ekchymosen der Dura auf, so dass eine genaue Beobachtung unmöglich wurde.

Die Beobachtungen waren jedesmal mit einer sehr guten Loupe gemacht. Das Gefässnetz wurde gezeichnet und besonders die kleinsten Blutgefässe wurden aufmerksam verfolgt. Später konnten dann die Zeichnungen verglichen werden, wobei sich Anwesenheit oder Verschwinden einzelner Schlingen ergab, je nachdem die Blutfülle grösser oder geringer war. So schützten wir uns vor willkürlichen Deutungen des Ganzen. Auch auf die mehr rothe oder blasse Färbung der Gehirnsubstanz wurde Gewicht gelegt.

Vorstehende Versuche zeigen in Uebereinstimmung mit früheren Beobachtungen Anderer, dass eine Gehirnanämie erst spät, bei vollständiger Narkose eintritt, dass die Blutleere mithin hier Folge der Narkose ist, und nicht umgekehrt der Schlaf eine Folge der Blutleere. Wir haben uns diesen Vorgang ähnlich zu denken, wie wir es von allen anderen Organen des Körpers wissen: der Verdauungskanal z. B. mit den Drüsen ist während seiner Unthätigkeit im

gezwungen sind, haben den ganzen Tag mit dem Schlafe zu kämpfen. Blutverluste acuter Art machen schläfrig, und bei der plötzlichen Verengerung der Gehirngefässe, welche eine Ursache von Ohnmacht und Epilepsie sein kann, sehen wir Reactionslosigkeit des Schädelinhalts bis zur tiefsten Narkose auftreten. Auch von der entgegengesetzten Seite her stellt obige Meinung als durch die Erfahrung gestützt sich dar. Unser Denken geht am lebhaftesten und leichtesten vor sich, wenn das Herz kräftig arbeitet, wenn unser Gesicht, also wahrscheinlich auch das Innere, leicht geröthet ist, wenn eine kräftige Speisung des Gehirns mit fortwährend neuem Blute stattfindet.

Und dennoch lassen diese Dinge sich mit der toxischen Theorie des Schlafes wohl vereinbaren. Die Bildung der Ermüdungsstoffe im Gehirn muss beim Wachen unaufhörlich geschehen. Ist der Blutstrom in ihm schwach und träge, so kann nur eine langsame Auswaschung jener Stoffe stattfinden; die Zellen bleiben mit ihnen überladen und Schläfrigkeit ist die Folge. Das Entgegengesetzte geschieht, wenn der Blutstrom voll und energisch ist.

Das bestimmte Festhalten an der alten Auffassung, wie ich es im mündlichen Verkehr erfuhr und oft gedruckt niedergelegt fand, veranlasste mich zur eigenen Prüfung dieses auch praktisch wichtigen Gegenstandes. Es entstanden daraus folgende Versuche:

I. Einem kräftigen Hunde wurde mittelst eines Trepans ein Stück von 18 Mm. Durchmesser aus dem Scheitelbein entfernt, und die Dura mater vorsichtig losgelöst. Der Hund hatte vorher 1,5 Chloralhydrat subcutan erhalten und war dann ätherisirt worden. Blutung gering.

Während des tiefen Schlafes, in welchem Herz und Athmung ganz regelmässig arbeiteten, konnte nun die Oberfläche des Gehirns genau betrachtet werden. Sie zeigte strotzend gefüllte Venen nebst starker Injection der Capillaren. Die Substanz war rosenroth.

Der Hund erwachte bald aus dem Schlafe. Er lag gefesselt auf dem Tisch, hob aber den Kopf und reagirte auf Zurufen. Eine Veränderung in dem Aussehen des Gehirns liess sich nicht bemerken.

Nach 3 Stunden wird das Gehirn wieder besehen. Es war unterdessen von der darüber zusammengenähten Kopfhaut bedeckt gewesen. Der Zustand aller Gefässe ist ungefähr der nämliche. Hierauf wurde wieder ätherisirt und die Beobachtung während einer halben Stunde fortgesetzt. Leichter Schlaf; Herz und Athmung regelmässig; an den Gefässen keine Aenderung. Darauf Inhalation von Chloroform, welche das Thier in etwa 5 Minuten ganz ruhig verenden liess. Eine deutliche Veränderung der Gefässe liess sich vorher nicht constatiren.

II. Bei einem kräftigen Kaninchen wurde das Schädeldach durch Trepanation an einer Stelle eröffnet und die Dura mater frei gelegt.

Nachdem sich das Thier von dem übrigens unbedeutenden Eingriff erholt hatte, wurde die Narkose mit Aether eingeleitet. An den deutlich sichtbaren Gefässen zeigte sich keine Veränderung obwohl sich das Thier in tiefem Schlafe befand.

Nach Verlauf von 2 Stunden wurde bei dem Kaninchen, das sich inzwischen wieder vollständig erholt hatte und munter umherlief, die Dura abgetragen, so dass das Gehirn frei zu Tage lag. Das Thier wurde auf's Neue ätherisirt. Bei der Beobachtung der Blutgefässe war wieder nichts wahrzunehmen.

Das Thier erholte sich sofort wieder und nach $^1/_2$ Stunde wurden 0,25 Chloralhydrat in wässriger Lösung injicirt. Die Injectionen wurden unter die Haut des Rückens gemacht. Nach $^1/_4$ Stunde wurde nochmals 0,25 Chloralhydrat gegeben, und da das Kaninchen auch hierauf noch nicht schlief, nach $^1/_2$ Stunde abermals dieselbe Dosis. Nach Verlauf von $^1/_4$ Stunde, nachdem die letzte Injection gemacht worden war, traten die ersten Erscheinungen der Narkose ein. Die Betrachtung des blossgelegten Gehirns, welches etwas aus der Trepanationswunde hervorgequollen war, zeigte dasselbe anfangs ziemlich blutreich, später jedoch deutlich weniger injicirt als vorher und als zu Anfang.

III. Durch Trepanation wurden bei einem Kaninchen die Dura und die durchscheinenden Gehirngefässe frei gelegt. Die unbedeutende Blutung war schnell gestillt, und hierauf wurde dem Thiere 0,5 Chloralhydrat und nach 20 Minuten nochmals 0,25 Chloralhydrat subcutan injicirt.

Gleich nach der letzten Injection zeigten sich die Anfänge der Narkose, und nach 10 Minuten lag das Thier in tiefem Schlaf. Die Gehirnoberfläche war normal blutreich, und die grösseren Gefässe zeigten keine Veränderung ihres Lumens.

Eine Stunde später lag das Thier noch immer in tiefer Betäubung. Das Gehirn zeigte sich jetzt weniger bluthaltig. Später traten Ekchymosen der Dura auf, so dass eine genaue Beobachtung unmöglich wurde.

Die Beobachtungen waren jedesmal mit einer sehr guten Loupe gemacht. Das Gefässnetz wurde gezeichnet und besonders die kleinsten Blutgefässe wurden aufmerksam verfolgt. Später konnten dann die Zeichnungen verglichen werden, wobei sich Anwesenheit oder Verschwinden einzelner Schlingen ergab, je nachdem die Blutfülle grösser oder geringer war. So schützten wir uns vor willkürlichen Deutungen des Ganzen. Auch auf die mehr rothe oder blasse Färbung der Gehirnsubstanz wurde Gewicht gelegt.

Vorstehende Versuche zeigen in Uebereinstimmung mit früheren Beobachtungen Anderer, dass eine Gehirnanämie erst spät, bei vollständiger Narkose eintritt, dass die Blutleere mithin hier Folge der Narkose ist, und nicht umgekehrt der Schlaf eine Folge der Blutleere. Wir haben uns diesen Vorgang ähnlich zu denken, wie wir es von allen anderen Organen des Körpers wissen: der Verdauungskanal z. B. mit den Drüsen ist während seiner Unthätigkeit im

Frosch eingesetzt, so entnahm ich eine erste Gasprobe nach fünf Stunden durch Einfüllen von 45 C.-Ctm. Quecksilber und eine zweite 18½ Stunden später.

Ich spritzte hierauf 10 Tropfen der Antiarinlösung unter die Rückenhaut des Frosches und setzte ihn von Neuem in den Behälter, der 90 C.-Ctm. Quecksilber und reine Atmosphäre enthielt. Die Abzapfung der ersten Gasprobe fand nach fünf, die der zweiten nach 17½, der dritten nach 47½ und der vierten nach 72 Stunden statt. Ich goss für jede 45 C.-Ctm. Quecksilber in den Behälter, so dass sich der Athmungsraum um diese Grösse ein jedesmal verkleinerte.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
74	Frische Luft, gesund.	6	720,40	3°,8	5°,2	+ 4
75	Gesund.	19	720,40 und 718,71	5°,2	6°,0	— 2½
76	Frische Luft, gesund.	5	718,71	5°,7	6°,3	+ 2½
77	Gesund.	18½	718,71 und 720,28	6°,3	5°,0	+ 4½
78	Frische Luft, vergiftet.	6	720,28	4°,8	4°,9	— 1
79	Vergiftet.	17½	720,28 und 720,27	4°,9	3°,2	0
80	desgl.	47½	720,27 und 714,66	3°,2	2°,0	+ 7½
81	desgl.	72	714,66 und 715,28	2°,0	1°,2	— 1½

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Volumenprocente der Endluft:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des aufgenommenen Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
		Kohlensäure.	Sauerstoff.		
74	Frische Luft, gesund.	1,64	17,56	3,40	2,07
75	Gesund.	4,04	14,64	6,32	1,57
76	Frische Luft, gesund.	2,39	17,93	3,03	1,27
77	Gesund.	4,69	16,82	4,14	0,88
78	Frische Luft, gesund.	4,32	18,23	2,73	0,63
79	Vergiftet.	2,61	18,21	2,75	1,05
80	desgl.	6,08	15,89	5,07	0,83
81	desgl.	6,67	15,18	5,78	0,87

Die Endberechnung liefert daher:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Athemluft im Behälter in C.-Ctm.: am Anfange.	am Ende.	Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.: Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrten Sauerstoffes.	Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der ausgeschiedenen Kohlensäure = 1.
74	Frische Luft, gesund.	6	174,14	171,90	32,47	52,59	1,61
75	Gesund.	19	132,33	131,91	11,49	10,33	0,90
76	Frische Luft, gesund.	5	172,10	171,01	56,28	54,59	0,95
77	Gesund.	$18\frac{1}{2}$	132,49	131,58	11,71	4,33	0,37
78	Frische Luft, vergiftet.	6	173,13	173,30	86,22	39,11	0,46
79	Vergiftet.	$17\frac{1}{2}$	132,47	133,41	— 8,84	+ 0,44	
80	desgl.	$47\frac{1}{2}$	90,67	89,45	5,20	2,42	0,47
81	desgl.	72	48,71	49,02	0,30	0,21	0,70

Das Antiarin hatte den Frosch nach weniger als einer Viertel- bis einer halben Stunde getödtet. Die Kohlensäureausscheidung fiel dann in den ersten sechs Stunden beträchtlich grösser, als in dem gesunden Thiere aus. Die Aufsaugung des Sauerstoffes hingegen erschien während dieses Zeitraumes geringer, als wenn der lebende gesunde Frosch nahezu dieselbe Zeit in anfangs reiner Atmosphäre geathmet hatte. Die folgenden $17\frac{1}{2}$ Stunden führten zu einer auffallenden Anomalie. Halten wir uns an die Endzahlen, wie sie unter No. 79 verzeichnet sind, so wäre eine gewisse Menge von Kohlensäure nicht ausgeschieden, sondern aus der Athmungsluft, die im Anfange 4,32 pCt. dieses Gases enthielt, aufgenommen worden. Man findet ferner eine Ausscheidung einer geringen Menge von Sauerstoff. Der chemische Athmungsvorgang hätte sich auf diese Weise umgekehrt. Es ist mir bei der Prüfung der zum Grunde liegenden Thatsachen keine Erscheinung vorgekommen, die gröbere Fehler der Maassbestimmungen befürchten liesse. Die beiden Folgeperioden von $47\frac{1}{2}$ und 72 Stunden lieferten geringe Mengen ausgeschiedener Kohlensäure und noch unbedeutendere aufgenommenen Sauerstoffes. Die Normalvolumina der Endluft erschienen in allen vier Prüfungen des Athmungsprocesses des vergifteten Thieres grösser als die der Anfangsluft.

Dreizehnte Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 20,20 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 19,30 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,05 Grm.

Ich leitete zuerst eine Gasprobe in das Eudiometer nach fünfstündigem Aufenthalte über, indem ich 45 C.-Ctm. Quecksilber eingoss, und prüfte das Endgas von Neuem 20 Stunden später. Der Frosch wurde hierauf in reine Atmosphäre eingesetzt, die erste Probe durch 45 C.-Ctm. nach 4½ Stunden übergetrieben und die zweite 18¼ Stunden später entnommen. Ich brachte dann 10 Tropfen der Antiarinlösung unter die Rückenhaut. Das Thier wurde zwei Minuten darauf eingesetzt. Es machte bald nachher keine Bewegungen mehr. Die erste Gasprobe ward nach 5½, die zweite nach 19, die dritte nach 23 und die letzte 24¼ Stunden entnommen. Man goss dabei jedes Mal 45 C.-Ctm. Quecksilber ein, so dass stets das augenblickliche Gasvolumen des Behälters um diese Grösse abnahm. Das drei Tage nach der Vergiftung herausgenommene Thier zeigte sich gegen die stärksten Schläge des Ruhmkorff vollkommen unempfänglich, wenn man selbst die Ströme unmittelbar durch die Muskelmasse leitete.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
82	Frische Luft, gesund.	5	715,35	1°,2	1°,6	+ 1
83	Gesund.	20	715,35 und 716,83.	1°,6	3°,8	+ 2
84	Frische Luft, gesund.	4½	716,83	2°,7	2°,7	+ 2
85	Frische Luft, vergiftet.	18¼	716,83 und 716,16	2°,7	2°,8	+ 4
86	Vergiftet.	5½	716,16	2°,9	2°,9	— ½
87	desgl.	19	716,16 und 714,20	2°,9	2°,7	— 1
88	desgl.	23	714,20 und 713,62	2°,7	3°,0	— 2
89	desgl.	25¼	713,62 und 720,61	3°,0	3°,3	— 1

Die Endberechnung liefert daher:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Athemluft im Behälter in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der ausgeschiedenen Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrten Sauerstoffes.	
74	Frische Luft, gesund.	6	174,14	171,90	32,47	52,59	1,61
75	Gesund.	19	132,33	131,91	11,49	10,33	0,90
76	Frische Luft, gesund.	5	172,10	171,01	56,28	54,59	0,95
77	Gesund.	18½	132,49	131,58	11,71	4,33	0,37
78	Frische Luft, vergiftet.	6	173,13	173,30	86,22	39,11	0,46
79	Vergiftet.	17½	132,47	133,41	— 8,84	+ 0,44	
80	desgl.	47½	90,67	89,45	5,20	2,42	0,47
81	desgl.	72	48,71	49,02	0,30	0,21	0,70

Das Antiarin hatte den Frosch nach weniger als einer Viertel- bis einer halben Stunde getödtet. Die Kohlensäureausscheidung fiel dann in den ersten sechs Stunden beträchtlich grösser, als in dem gesunden Thiere aus. Die Aufsaugung des Sauerstoffes hingegen erschien während dieses Zeitraumes geringer, als wenn der lebende gesunde Frosch nahezu dieselbe Zeit in anfangs reiner Atmosphäre geathmet hatte. Die folgenden 17½ Stunden führten zu einer auffallenden Anomalie. Halten wir uns an die Endzahlen, wie sie unter No. 79 verzeichnet sind, so wäre eine gewisse Menge von Kohlensäure nicht ausgeschieden, sondern aus der Athmungsluft, die im Anfange 4,32 pCt. dieses Gases enthielt, aufgenommen worden. Man findet ferner eine Ausscheidung einer geringen Menge von Sauerstoff. Der chemische Athmungsvorgang hätte sich auf diese Weise umgekehrt. Es ist mir bei der Prüfung der zum Grunde liegenden Thatsachen keine Erscheinung vorgekommen, die gröbere Fehler der Maassbestimmungen befürchten liesse. Die beiden Folgeperioden von 47½ und 72 Stunden lieferten geringe Mengen ausgeschiedener Kohlensäure und noch unbedeutendere aufgenommenen Sauerstoffes. Die Normalvolumina der Endluft erschienen in allen vier Prüfungen des Athmungsprocesses des vergifteten Thieres grösser als die der Anfangsluft.

Es kann nicht befremden, dass bisweilen die Verhältnisszahlen der Gewichte in der Endberechnung wesentlich anders, als die der Volumina in der zweiten Tabelle ausfallen, wenn man auch die Unterschiede der Eigenschweren der Kohlensäure und des Sauerstoffes in Betracht zieht. Man darf nicht übersehen, dass man immer die ursprüngliche Menge der Kohlensäure und des vorhandenen Sauerstoffes nach den Procenten der vorangegangenen Analyse berechnen muss, wenn man nicht vorher reine Atmosphäre hatte. Die zuletzt vorhandenen Mengen jener beiden Gase hingegen sind nach dem Endvolumen und der ihm entsprechenden eudiometrischen Analyse zu bestimmen. Der Unterschied von je zwei zu einander gehörenden Zahlen gibt die Menge der ausgehauchten Kohlensäure und des verzehrten Sauerstoffes. Fällt dann einer dieser Werthe viel grösser als der zweite aus, so können ganz andere Verhältnisszahlen, als nach der blossen Analyse der Endluft zum Vorschein kommen.

Vierzehnte Versuchsreihe.

Körpergewicht	=	21,76 Grm.
Rauminhalt	=	19,60 C.-Ctm.
Eigenschwere	=	1,11 Grm.

Der gesunde Frosch wurde zuerst für 22½ Stunden in den Behälter gesetzt und eine erste Gasprobe nach 4½ Stunden durch Eingiessen von 45 C.-Ctm. Quecksilber abgezogen. Das Thier athmete dann noch 18 Stunden in dem verkleinerten Raume, ehe man eine zweite Probe der Luft in das Eudiometer übertrieb. Es kam dann wiederum in reine Atmosphäre für 29 Stunden. Eine erste Gasprobe wurde nach den ersten 5 Stunden und zwar durch Eingiessen nicht von 45, sondern nur von 35 C.-Ctm. Quecksilber entzogen. Die zweite ward 24 Stunden später gewonnen.

Ich spritzte hierauf 10 Tropfen der Antiarinlösung unter die Rückenhaut des Frosches und setzte ihn dann unmittelbar darauf in die mit seiner Atmosphäre gefüllte Vorrichtung. Das Thier machte noch hin und wieder einzelne Bewegungen, bis ungefähr 1½ Stunden später, regte sich aber in der Folge nicht mehr. Ich untersuchte dann Proben seiner Athemluft nach 5; 20½; 23; 24 und 25 Stunden, so dass ich den Gaswechsel während 97½ Stunden verfolgte. Ich goss 46 C.-Ctm. Quecksilber für jede Gasprobe ein. Die Athemluft verminderte sich jedes Mal um diese Grösse.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
90	Frische Luft, gesund.	4½	720,61	3°,3	3°,8	5,0
91	Gesund.	18	720,61 und 721,10	3°,8	3°,6	0,5
92	Frische Luft, gesund.	5	721,10	3°,4	3°,4	0,0
93	Gesund.	24	721,10 und 721,11	3°,4	3°,3	2,5
94	Frische Luft, vergiftet.	5	721,59	3°,4	3°,8	0,0
95	Vergiftet.	20½	721,59 und 723,38	3°,8	4°,6	— 2
96	desgl.	23	723,38 und 721,75	4°,6	4°,1	— 1
97	desgl.	24	721,75 und 717,66	4°,1	4°,7	— 0,5
98	desgl.	25	717,66 und 718,14	4°,7	5°,6	— 1

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand	Volumenprocente der Endluft:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des aufgenommenen Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
		Kohlensäure.	Sauerstoff.		
90	Frische Luft, gesund.	5,15	13,53	7,43	1,44
91	Gesund.	7,66	12,77	8,19	1,07
92	Frische Luft, gesuud.	4,72	15,74	5,22	1,11
93	Gesund.	5,01	15,60	5,36	1,06
94	Frische Luft, vergiftet.	3,78	20,35	0,61	0,17
95	Vergiftet.	1,41	19,28	1,68	1,19
96	desgl.	3,40	18,82	2,14	0,63
97	desgl.	5,03	15,67	5,29	1,05
98	desgl.	6,48	15,11	5,85	0,90

Man erhält daher als Endberechnung:

Versuchs-No.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Athemluft im Behälter in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrten Sauerstoffes.	
90	Frische Luft, gesund.	4½	261,58	259,56	293,18	288,25	0,98
91	Gesund.	18	219,60	219,61	27,88	22,30	0,80
92	Frische Luft, gesund.	5	261,64	261,64	224,97	183,99	0,82
93	Gesund.	24	229,11	228,41	2,39	1,18	0,50
94	Frische Luft, vergiftet.	5	261,82	261,75	180,09	21,22	0,11
95	Vergiftet.	20½	219,90	220,01	—23,13	7,49	
96	desgl.	23	177,65	177,87	140,22	22,22	0,17
97	eesgl.	24	135,88	134,85	8,20	12,18	1,49
98	desgl.	25	93,36	93,20	4,89	1,42	0,31

Es kann nicht befremden, dass bisweilen die Verhältnisszahlen der Gewichte in der Endberechnung wesentlich anders, als die der Volumina in der zweiten Tabelle ausfallen, wenn man auch die Unterschiede der Eigenschweren der Kohlensäure und des Sauerstoffes in Betracht zieht. Man darf nicht übersehen, dass man immer die ursprüngliche Menge der Kohlensäure und des vorhandenen Sauerstoffes nach den Procenten der vorangegangenen Analyse berechnen muss, wenn man nicht vorher reine Atmosphäre hatte. Die zuletzt vorhandenen Mengen jener beiden Gase hingegen sind nach dem Endvolumen und der ihm entsprechenden eudiometrischen Analyse zu bestimmen. Der Unterschied von je zwei zu einander gehörenden Zahlen gibt die Menge der ausgehauchten Kohlensäure und des verzehrten Sauerstoffes. Fällt dann einer dieser Werthe viel grösser als der zweite aus, so können ganz andere Verhältnisszahlen, als nach der blossen Analyse der Endluft zum Vorschein kommen.

Vierzehnte Versuchsreihe.

Körpergewicht	=	21,76 Grm.
Rauminhalt	=	19,60 C.-Ctm.
Eigenschwere	=	1,11 Grm.

Der gesunde Frosch wurde zuerst für 22½ Stunden in den Behälter gesetzt und eine erste Gasprobe nach 4½ Stunden durch Eingiessen von 45 C.-Ctm. Quecksilber abgezogen. Das Thier athmete dann noch 18 Stunden in dem verkleinerten Raume, ehe man eine zweite Probe der Luft in das Eudiometer übertrieb. Es kam dann wiederum in reine Atmosphäre für 29 Stunden. Eine erste Gasprobe wurde nach den ersten 5 Stunden und zwar durch Eingiessen nicht von 45, sondern nur von 35 C.-Ctm. Quecksilber entzogen. Die zweite ward 24 Stunden später gewonnen.

Ich spritzte hierauf 10 Tropfen der Antiarinlösung unter die Rückenhaut des Frosches und setzte ihn dann unmittelbar darauf in die mit seiner Atmosphäre gefüllte Vorrichtung. Das Thier machte noch hin und wieder einzelne Bewegungen, bis ungefähr 1½ Stunden später, regte sich aber in der Folge nicht mehr. Ich untersuchte dann Proben seiner Athemluft nach 5; 20½; 23; 24 und 25 Stunden, so dass ich den Gaswechsel während 97½ Stunden verfolgte. Ich goss 46 C.-Ctm. Quecksilber für jede Gasprobe ein. Die Athemluft verminderte sich jedes Mal um diese Grösse.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
90	Frische Luft, gesund.	4½	720,61	3°,3	3°,8	5,0
91	Gesund.	18	720,61 und 721,10	3°,8	3°,6	0,5
92	Frische Luft, gesund.	5	721,10	3°,4	3°,4	0,0
93	Gesund.	24	721,10 und 721,11	3°,4	3°,3	2,5
94	Frische Luft, vergiftet.	5	721,59	3°,4	3°,8	0,0
95	Vergiftet.	20½	721,59 und 723,38	3°,8	4°,6	— 2
96	desgl.	23	723,38 und 721,75	4°,6	4°,1	— 1
97	desgl.	24	721,75 und 717,66	4°,1	4°,7	— 0,5
98	desgl.	25	717,66 und 718,14	4°,7	5°,6	— 1

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand	Volumenprocente der Endluft:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des aufgenommenen Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
		Kohlensäure.	Sauerstoff.		
90	Frische Luft, gesund.	5,15	13,53	7,43	1,44
91	Gesund.	7,66	12,77	8,19	1,07
92	Frische Luft, gesuud.	4,72	15,74	5,22	1,11
93	Gesund.	5,01	15,60	5,36	1,06
94	Frische Luft, vergiftet.	3,78	20,35	0,61	0,17
95	Vergiftet.	1,41	19,28	1,68	1,19
96	desgl.	3,40	18,82	2,14	0,63
97	desgl.	5,03	15,67	5,29	1,05
98	desgl.	6,48	15,11	5,85	0,90

Man erhält daher als Endberechnung:

Versuchs-No.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Athemluft im Behälter in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrten Sauerstoffes.	
90	Frische Luft, gesund.	4½	261,58	259,56	293,18	288,25	0,98
91	Gesund.	18	219,60	219,61	27,88	22,30	0,80
92	Frische Luft, gesund.	5	261,64	261,64	224,97	183,99	0,82
93	Gesund.	24	229,11	228,41	2,39	1,18	0,50
94	Frische Luft, vergiftet.	5	261,82	261,75	180,09	21,22	0,11
95	Vergiftet.	20½	219,90	220,01	—23,13	7,49	,
96	desgl.	23	177,65	177,87	140,22	22,22	0,17
97	eesgl.	24	135,88	134,85	8,20	12,18	1,49
98	desgl.	25	93,36	93,20	4,89	1,42	0,31

Sechszehnte Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 36,61 Grm.
Rauminhalt. . . . . = 34,53 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,06 Grm.

Der gesunde Frosch wurde zuerst wiederum in reine Atmosphäre gesetzt und die erste Gasprobe nach 23½ Stunden durch Eingiessen von 45 C.-Ctm. Quecksilber abgezogen. Ich entnahm eine zweite 23 Stunden später und spritzte hierauf 20 Tropfen Antiarinlösung unter die Rückenhaut des Thieres. Mühsame Bauchathmung zeigte sich eine Viertelstunde später. Jede Spur von Blutlauf in der Schwimmhaut fehlte eine Stunde nach der Vergiftung. Der todte Frosch wurde dann unmittelbar darauf in frische Atmosphäre eingesetzt, eine erste Gasprobe nach 24 Stunden durch Einfüllen von 45 C.-Ctm. Quecksilber und eine zweite 24 Stunden darauf entnommen.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
103	Frische Luft, gesund.	23½	726,18 und 724,68	4°,9	4°,3	+ 2
104	Gesund.	23	724,68 und 723,30	4°,3	4°,0	+ ½
105	Frische Luft, eine Stunde nach der Vergiftung.	24	723,30 und 724,47	4°,2	4°,8	— 1
106	Vergiftet.	24	724,47 und 724,07	4°,8	4°,2	— 1½

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Volumenprocente der Endluft:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des aufgenommenen Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
		Kohlensäure.	Sauerstoff.		
103	Frische Luft, gesund.	3,06	16,57	4,39	1,43
104	Gesund.	4,20	13,01	7,95	1,89
105	Frische Luft, eine Stunde nach der Vergiftung.	3,22	18,03	2,93	0,91
106	Gesund.	4,75	17,71	3,25	0,69

Die Endberechnung gestaltet sich daher:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der im Behälter enthaltenen Athemluft in C.-Ctm.		Auf ein Kilogrm. Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrten Sauerstoffes.	
103	Frische Luft, gesund.	$23^1/_2$	247,96	247,38	17,46	18,28	1,05
104	Gesund.	23	206,19	206,05	5,51	11,33	2,06
105	Frische Luft, eine Stunde nach der Vergiftung.	24	247,71	247,87	17,98	11,78	0,65
106	Vergiftet.	24	205,69	206,51	5,20	0,83	0,16

Der ziemlich grosse Frosch, der einen verhältnissmässig geringen durchschnittlichen Gaswechsel während des 24 stündigen Aufenthaltes im gesunden Zustande dargeboten, lieferte fast die gleiche Menge von Kohlensäure während des ersten, nach der Antiarinvergiftung verflossenen Tages. Die geringere Sauerstoffaufnahme gab sich dann schon deutlich zu erkennen. Der zweite Tag bot wiederum beinahe dieselben Kohlensäuremengen vor und nach der Vergiftung dar. Die Abnahme der Sauerstoffeinsaugung verrieth sich mit grossem Nachdrucke.

Ergebnisse.

1. Alle hier mitgetheilten Versuche zeigen übereinstimmend, dass das Antiarin, wie es auch schon die anderen Vergiftungszeichen lehren, entgegengesetzt wie das Curare in vieler Hinsicht wirkt. Obgleich das Herz des Frosches schon verhältnissmässig kurze Zeit nach der Vergiftung still steht, so liefert doch das Thier bedeutende, auf die Einheiten des Körpergewichtes und der Zeit bezogene Mengen von Kohlensäure, ja oft noch etwas grössere, als das gesunde Geschöpf gegeben hat, in den ersten $4^1/_2$ bis 6 Stunden, nachdem es in reine Atmosphäre eingesetzt worden. Das zweite ebenso charakteristische Zeichen ist die Verringerung der Sauerstoffaufnahme.

2. Man findet als Regel, dass eine kleinere Sauerstoffmenge schon in jenem ersten Zeitabschnitte der Vergiftung verzehrt wird. Wenn sie dem Gewichte nach die ausgeschiedene Kohlensäure in No. 86 übertraf, so stand sie doch schon hinter dem, was das gesunde Thier in reiner Atmosphäre ergeben hatte, merklich zurück.

Sechszehnte Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . . . = 36,61 Grm.
Rauminhalt. . . . . = 34,53 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,06 Grm.

Der gesunde Frosch wurde zuerst wiederum in reine Atmosphäre gesetzt und die erste Gasprobe nach 23½ Stunden durch Eingiessen von 45 C.-Ctm. Quecksilber abgezogen. Ich entnahm eine zweite 23 Stunden später und spritzte hierauf 20 Tropfen Antiarinlösung unter die Rückenhaut des Thieres. Mühsame Bauchathmung zeigte sich eine Viertelstunde später. Jede Spur von Blutlauf in der Schwimmhaut fehlte eine Stunde nach der Vergiftung. Der todte Frosch wurde dann unmittelbar darauf in frische Atmosphäre eingesetzt, eine erste Gasprobe nach 24 Stunden durch Einfüllen von 45 C.-Ctm. Quecksilber und eine zweite 24 Stunden darauf entnommen.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden: am Anfange.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden: am Ende.	Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
103	Frische Luft, gesund.	23½	726,18 und 724,68!	4°,9	4°,3	+ 2
104	Gesund.	23	724,68 und 723,30	4°,3	4°,0	+ ½
105	Frische Luft, eine Stunde nach der Vergiftung.	24	723,30 und 724,47	4°,2	4°,8	— 1
106	Vergiftet.	24	724,47 und 724,07	4°,8	4°,2	— 1½

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Volumenprocente der Endluft: Kohlensäure.	Volumenprocente der Endluft: Sauerstoff.	Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des aufgenommenen Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
103	Frische Luft, gesund.	3,06	16,57	4,39	1,43
104	Gesund.	4,20	13,01	7,95	1,89
105	Frische Luft, eine Stunde nach der Vergiftung.	3,22	18,03	2,93	0,91
106	Gesund.	4,75	17,71	3,25	0,69

(No. 94) und selbst nur 3,18 pCt. in No. 102 (No. 101). Bildet noch das Dalton'sche Gesetz in solchen Fällen die Grundlage des Austrittes der Kohlensäure, so muss dann eine sehr geringe Kohlensäurespannung im Blute vorhanden sein.

5. Die Sauerstoffaufnahme kann nicht bloss immer mehr sinken, sondern auch in ihr Gegentheil umschlagen, so dass Sauerstoff ausgehaucht und nicht aufgenommen wird. Wir sehen dieses in No. 79 und 89. Die auf ein Kilogramm Körpergewicht und eine Stunde kommenden Mengen frei werdenden Sauerstoffes sind so klein, dass sie die Grenzen der unvermeidlichen Beobachtungsfehler nur um Weniges übertreffen. No. 79 bildet einen Fall, in welchem Kohlensäure aufgesogen und Sauerstoff ausgeschieden wurde, sich mithin der Gaswechsel umgekehrt hatte.

6. Ist auch an einem der späteren Tage eine kleine Sauerstoffmenge aufgenommen worden, so können doch wiederum immer geringer werdende Sauerstoffmassen in den folgenden Tagen austreten. Eine nachträgliche Kohlensäureausscheidung kann auch nach einer Aufnahme der Kohlensäure vorkommen. Innere Körpervorgänge, die wir freilich noch nicht näher kennen und nicht bloss die Zusammensetzung der Athemluft bestimmen diese Art des Gaswechsels.

7. Sie bedingten wahrscheinlich auch eine eigenthümliche Erscheinung, die sich in No. 94, 95 und 96 verrieth. Der Frosch gab, wie gewöhnlich, die ersten fünf Stunden nach der Vergiftung eine verhältnissmässig bedeutende Menge von Kohlensäure ab. Sie stand jedoch derjenigen, welche das gesunde Thier in reiner Atmosphäre geliefert hatte, nach. Die folgenden 20½ Stunden lieferten eine Aufsaugung von Kohlensäure. Die späteren 23 Stunden boten eine verhältnissmässig bedeutende Ausscheidung dar, als sollte das früher Versäumte nachgeholt werden. Auch die Aufnahme von Sauerstoff vergrösserte sich in diesem Zeitabschnitte. Der gesammte Gaswechsel ging dann in den beiden folgenden Tagen beträchtlich herunter.

8. Die geringe Aufnahme von Sauerstoff neben der bedeutenderen Kohlensäureaushauchung begünstigt natürlich die Zunahme des Normalvolumens der Behälterluft. Die nähere Betrachtung der Zahlen führt jedoch auch zu der Vermuthung, dass bisweilen etwas Stickstoff frei werden könne.

9. Die nach der Kohlensäurebestimmung vorgenommene Knallgasverpuffung lehrte durchgehends, dass keine irgend bedeutende Mengen von Kohlenoxyd, Grubengas oder Wasserstoff ausgeschieden werden.

10. Wir haben in der vorhergehenden Abtheilung[1]) gesehen, dass kleine Gaben von Curare, welche die kirschrothe Farbe des Blutes und der Muskeln zur vollen Entwickelung gelangen lassen, die Frösche zu auffallenden Sauerstoffsaugern machen, grosse hingegen diese doppelte Eigenthümlichkeit weniger oder gar nicht bedingen. Es wurde schon oben erwähnt, dass das Antiarin nicht bloss in Betreff der Herzbewegung, sondern auch in Hinsicht des Gaswechsels das Entgegengesetzte des Curare zeigt. Es setzt in allen Fällen die Aufnahme des Sauerstoffes absolut und verhältnissmässig herab.

11. Die Lähmung der Nervengebilde und die des Herzens werden bei Curare und Antiarin früher bemerkt, als die erwähnten Eigenthümlichkeiten des Gasaustausches ihre grösste Höhe erreicht haben, ja sogar bisweilen eher, als sie nur nachdrücklich hervorgetreten sind. Jene bedingt daher keine Folgewirkung von diesem.

12. Zwei einander parallele Versuchsreihen, die ich anstellte, sollten, wo möglich, näheren Aufschluss geben, ob das Curare und das Antiarin den gleichen Gang der Aenderung des Gaswechsels in den ersten, der Vergiftung folgenden Zeiten darbieten, wenn starke Gaben von Curare die Sauerstoffaufnahme herabsetzten. Ich nahm zu diesem Zwecke die beiden grössten Frösche, die mir zu Gebote standen, um bedeutendere Aenderungen des Kohlensäure- und des Sauerstoffgehaltes der Behälterluft nach kurzen Aufenthaltszeiten zu bekommen. Ich sorgte immer für neue reine Atmosphäre, so wie man das Thier herausgenommen hatte.

a. Curarefrosch.

Körpergewicht des Thieres	=	69,41 Grm.
Rauminhalt desselben	=	66,00 C.-Ctm.
Eigenschwere	=	1,05 Grm.
Dem Gaswechsel zu Gebote stehende Behälterluft	=	235,07 C.-Ctm.

Ich brachte unter die Rückenhaut zwei so grosse Splitter des Curare von Venezuela, dass sie hingereicht haben würden, mehr als ein Dutzend Frösche zu tödten, und setzte das Thier unmittelbar darauf in den Behälter. Es bewegte sich hier nicht mehr und wurde nach $2\frac{3}{4}$ Stunden vollkommen regungslos herausgenommen. Oeffnete man nach 24 Stunden den Unterleib, so fand sich, dass das stillstehende Herz seine Reizbarkeit gänzlich verloren hatte.

1) Dieses Archiv. Bd VI. S. 97—99.

Es zeigte sich zunächst:

Versuchs-Nummer.	Zeit seit der Einführung des Giftes in Minuten.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme der Athemluft in Celsiusgraden: am Anfange.	am Ende.	Endunterschied der Quecksilberhöhe der Druckröhre in Millim.
I.	1 bis 165	$2\frac{3}{4}$	719,82	19°,2	20°,2	2,5
II.	170 bis 370	$3\frac{1}{3}$	719,82	20°,6	21°,4	0,5
III.	379 bis 535	$2\frac{3}{5}$	719,82	21°,4	22°,9	— 10
IV.	538 bis 1468	$15\frac{1}{2}$	719,82 und 718,92	22°,8	19°,1	— 6

Das Endgas bestand aus:

Versuchs-Nummer.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente der Endluft: Kohlensäure.	Sauerstoff.	Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des aufgenommenen Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
I.	$2\frac{3}{4}$	1,88	16,37	4,59	2,44
II.	$3\frac{1}{3}$	3,99	17,53	3,43	0,86
III.	$2\frac{3}{5}$	1,92	19,42	1,54	0,80
IV.	$15\frac{1}{2}$	5,97	13,15	7,81	1,31

Es berechnet sich hiernach:

Versuchs-Nummer.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der im Behälter enthaltenen Athemluft in C.-C.: am Anfange.	am Ende.	Auf ein Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligr.: Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrten Sauerstoffes.	Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der ausgehauchten Kohlensäure = 1.
I.	$2\frac{3}{4}$	203,22	201,91	39,62	70,39	1,78
II.	$3\frac{1}{3}$	201,52	200,96	68,61	43,47	0,63
III.	$2\frac{3}{5}$	201,04	202,35	33,87	22,55	0,66
IV.	$15\frac{1}{2}$	199,60	204,81	22,51	19,84	0,89

Man hatte also eine auffallend grosse Sauerstoffaufnahme in den ersten $2\frac{3}{4}$ Stunden. Sie hing vermuthlich damit zusammen, dass der Anfang der Aufsaugung geringe Curaremengen in das Blut überführte. Das Thier verzehrte hierauf verhältnissmässig wenig Sauerstoff in den folgenden sechs und nahm wiederum etwas mehr in den letzten $15\frac{1}{2}$ Stunden auf. Die durch die grosse Curaregabe erzeugte Abnahme der Sauerstoffabsorption trat also erst später auf.

No. II gibt ungefähr das Doppelte der Kohlensäure, wie No. I und No. III. Es liegt die Vermuthung nahe, dass die reichlichere Sauerstoffaufnahme auch eine lebhaftere Verbrennung zur Folge hatte.

10. Wir haben in der vorhergehenden Abtheilung[1]) gesehen, dass kleine Gaben von Curare, welche die kirschrothe Farbe des Blutes und der Muskeln zur vollen Entwickelung gelangen lassen, die Frösche zu auffallenden Sauerstoffsaugern machen, grosse hingegen diese doppelte Eigenthümlichkeit weniger oder gar nicht bedingen. Es wurde schon oben erwähnt, dass das Antiarin nicht bloss in Betreff der Herzbewegung, sondern auch in Hinsicht des Gaswechsels das Entgegengesetzte des Curare zeigt. Es setzt in allen Fällen die Aufnahme des Sauerstoffes absolut und verhältnissmässig herab.

11. Die Lähmung der Nervengebilde und die des Herzens werden bei Curare und Antiarin früher bemerkt, als die erwähnten Eigenthümlichkeiten des Gasaustausches ihre grösste Höhe erreicht haben, ja sogar bisweilen eher, als sie nur nachdrücklich hervorgetreten sind. Jene bedingt daher keine Folgewirkung von diesem.

12. Zwei einander parallele Versuchsreihen, die ich anstellte, sollten, wo möglich, näheren Aufschluss geben, ob das Curare und das Antiarin den gleichen Gang der Aenderung des Gaswechsels in den ersten, der Vergiftung folgenden Zeiten darbieten, wenn starke Gaben von Curare die Sauerstoffaufnahme herabsetzten. Ich nahm zu diesem Zwecke die beiden grössten Frösche, die mir zu Gebote standen, um bedeutendere Aenderungen des Kohlensäure- und des Sauerstoffgehaltes der Behälterluft nach kurzen Aufenthaltszeiten zu bekommen. Ich sorgte immer für neue reine Atmosphäre, so wie man das Thier herausgenommen hatte.

a. Curarefrosch.

Körpergewicht des Thieres . . . . . . =	69,41 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . =	66,00 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . =	1,05 Grm.
Dem Gaswechsel zu Gebote stehende Behälterluft . . . . =	235,07 C.-Ctm.

Ich brachte unter die Rückenhaut zwei so grosse Splitter des Curare von Venezuela, dass sie hingereicht haben würden, mehr als ein Dutzend Frösche zu tödten, und setzte das Thier unmittelbar darauf in den Behälter. Es bewegte sich hier nicht mehr und wurde nach 2¾ Stunden vollkommen regungslos herausgenommen. Oeffnete man nach 24 Stunden den Unterleib, so fand sich, dass das stillstehende Herz seine Reizbarkeit gänzlich verloren hatte.

1) Dieses Archiv. Bd VI. S. 97—99.

Die Abnahme der Sauerstoffaufsaugung trat auch hier erst zwischen 2²/₃ und 5¹/₃ Stunden ein. Sie hielt dann über 24 Stunden an. Die geringere Einnahme von Sauerstoff war auch von einer kleineren Kohlensäureausscheidung begleitet. Bedenken wir, dass das Herz schon innerhalb der ersten 2²/₃ Stunden still stand, die Reizbarkeit der Muskeln dagegen erst später verloren ging, so fiel die Verminderung der Sauerstoffaufnahme nicht mit dem Mangel des Blutlaufes, sondern mit dem allmählichen Verluste der Muskelempfänglichkeit zusammen.

Stellen wir uns noch die Verhältnissmengen des Sauerstoffes in beiden Versuchsreihen übersichtlich zusammen, so haben wir, wenn wir die kleinen zwischen je zwei Versuchen verstrichenen Zeiten ausser Acht lassen:

Curare.			Antiarin.		
Zeit seit der Vergiftung in Stunden.	Verhältnissmenge des verzehrten Sauerstoffes, die Masse ausgeschiedener Kohlensäure als Einheit:		Zeit seit der Vergiftung in Stunden.	Verhältnissmenge des verzehrten Sauerstoffes, die Masse ausgeschiedener Kohlensäure als Einheit.	
	Volumenproc.	Gewicht.		Volumenproc.	Gewicht.
2³/₄	2,44	1,78	2²/₃	1,32	0,99
3¹/₃	0,86	0,63	2²/₃	0,66	0,48
2³/₅	0,80	0,66	2²/₃	0,50	0,37
15¹/₂	1,31	0,89	16	0,78	0,51

Die beiden Versuchsreihen stimmten hiernach darin überein, dass drei Zeiträume in Betreff des Gaswechsels auftraten, ein erster von 2³/₄ bis 2²/₃ Stunden, in welchem dem Volumen nach mehr Sauerstoff aufgenommen, als Kohlensäure ausgehaucht wurde und ein zweiter von 6 bis 5¹/₃ Stunden, indem das Umgekehrte eintrat. Die letzte Zeit von 15¹/₂ bis 16 Stunden zeichnete sich dadurch aus, dass die verhältnissmässige Einsaugung von Sauerstoff stieg, für das Curare jedoch mehr, als für das Antiarin.

XXIII.

Antagonistische und antidotarische Studien.

Von

Professor Th. Husemann

in Göttingen.

I. Einige Bemerkungen über Antagonismus und antagonistische Behandlung der Vergiftungen.

Ueber den sogenannten Antagonismus, d. h. die wechselsweise Aufhebung der giftigen Wirkungen zweier Stoffe bei gleichzeitiger Einführung in den Thierkörper, ist in jüngster Zeit eine so reiche Fülle von wissenschaftlichen Untersuchungen veröffentlicht worden, dass man glauben sollte, die ganze Angelegenheit sei erledigt oder doch wenigstens einem Abschlusse so nahe wie möglich gebracht. Indessen lehrt das Studium der neuesten, auf Veranlassung der Brit. medic. Society im grossartigen Maassstabe ausgeführten und in Bezug auf die Zahl der Thierversuche bisher unerreichten Arbeit von Bennett[1]), dass eine Klärung aller dunklen Punkte auf diesem Gebiete noch keineswegs erreicht ist. Nicht allein, dass einzelne Substanzen, denen von manchen Seiten ein derartiger Antagonismus zugeschrieben ist, von dem Comité der Brit. medicinischen Gesellschaft, über dessen Thätigkeit Bennett berichtet, unberücksichtigt geblieben sind, nein, insbesondere ist es geradezu die therapeutische Verwerthung der am Thiere gemachten Erfahrungen für die Behandlung der Vergiftung von Menschen, welche am wenigsten dem erwarteten Ziele nahe gerückt ist. Dieser Umstand veranlasst mich zur Publication der nachstehenden Bemerkungen über den Antagonismus der Gifte und die antagonistische Behandlung der Intoxicationen, und zwar mit besonderer Berücksichtigung der letzteren. Da ich mich seit einer Reihe von ahren eingehender mit der in Frage stehenden Doctrin beschäftigt

1) Report of the Committee of the Brit. medic. Association to investigate the antagonism of medicines. 1875.

habe und über die Mehrzahl der fraglichen Antagonismen eigene Erfahrungen durch Thierversuche besitze, welche weniger zum Zwecke der Feststellung der physiologischen Wirkung der toxischen Substanzen auf einzelne Organe und Systeme, als zur Erledigung der Frage, in wie weit die betreffenden giftigen Stoffe bei Intoxicationen mit ihren Antagonisten verwendbar erscheinen, darf ich diesen Mittheilungen ein gewisses Interesse für den Praktiker zuschreiben. Auch glaube ich dadurch zur Klärung der ganzen Lehre einen Beitrag zu liefern, da ich in Hinsicht auf einzelne speciellere Antagonismen verschiedene Gesichtspunkte geltend zu machen im Stande bin, welche bisher bei den einschlägigen Untersuchungen anderer Experimentatoren nicht in Betracht gezogen sind. Ich hoffe durch diese Mittheilungen zeigen zu können, dass die traditionelle Lehre vom Antagonismus zwar mannigfache Irrthümer einschliesst, dass sie aber in ihren Details auch wesentliche Bereicherungen der Therapie der Intoxicationen enthält.

Was zunächst die allgemeine Lehre vom physiologischen Antagonismus anlangt, so muss ich mich vollständig einverstanden erklären mit dem von Rossbach[1]) aufgestellten Satze, „dass ein doppelseitiger physiologischer Antagonismus zwischen den Wirkungen zweier Gifte im Sinne von plus und minus weder auf die Function einzelner scharf begrenzter Organtheile, noch auf die Rettung des Lebens, nicht existirt." Die logische Consequenz dieses Satzes ist natürlich die, dass es im strengsten Sinne des Wortes genommen, auch keinen therapeutischen Antagonismus gibt. Wir werden also niemals daran denken können, bei der Darreichung einer giftigen Substanz in Fällen von Intoxication durch eine andere, die man als Antagonisten der ersteren zu betrachten gewohnt ist, eine Neutralisation der Wirkungen beider eintreten zu sehen. Die Auffassung des physiologischen und therapeutischen Antagonismus in dem angegebenen Sinne involvirt jedenfalls einen schweren Irrthum.

Durch die Beseitigung des Antagonismus in dem angegebenen Sinne ist aber keineswegs die Möglichkeit ausgeschlossen, dass die deleteren Effecte eines Giftes durch die Einführung eines anderen hintangehalten oder aufgehoben, ja dass möglicherweise auch umgekehrt die Vergiftung durch die als Gegengift benutzte Substanz von dem antagonistischen Gifte günstig beeinflusst werden kann. Die Thatsache, dass enorme, die Dosis letalis wesentlich überschreitende Giftmengen von Thieren überstanden werden, wenn ihnen das

1) Pharmakologische Untersuchungen. S. 242.

antagonistische Gift, unter Umständen sogar in Dosen, welche die letale Giftmenge erreichen oder etwas überschreiten, gleichzeitig oder nachträglich gegeben wird, wird durch die Negation „des Antagonismus im Sinne von plus und minus" nicht aufgehoben. In dieser Beziehung liegt eine nicht unbedeutende Zahl von Beobachtungen der bewährtesten Forscher vor, obschon nennenswerthe Ueberschreitung der letalen Gabe des Antagonisten doch wohl nur selten vorgekommen ist. Diese Thatsachen bleiben bestehen und nur ihre Deutung muss eine andere werden.

Jedenfalls reicht es für die Erklärung der günstigen Wirkung, welche die Darreichung einer giftigen Substanz bei der Intoxication durch ein anderes Gift hervorbringt, nicht aus, dieselbe mit der Präponderanz eines erregenden Giftes über ein lähmendes in Zusammenhang zu setzen. Es würde um die therapeutische Verwerthung des physiologischen Antagonismus sehr schlecht stehen, wenn, wie Rossbach (a. a. O.) sagt, „nur ein Fall gedacht werden kann, wo das Leben des ganzen Thieres nach Vergiftung mit einem Gift, durch ein physiologisches Gegengift gerettet werden kann: wenn nämlich durch die heftige Erregung eines oder mehrerer Organe nach Vergiftung mit einer erregenden Giftdosis das Leben bedroht würde." Rossbach selbst hat die relative praktische Unwichtigkeit dieser Art von Lebensrettung richtig erkannt, indem er fortfährt: „In diesem Falle könnte das Leben in zweierlei Art gerettet werden, indem nämlich die abnorme Erregung der lebenswichtigen Organe durch das lähmende Gift der normalen Erregbarkeit genähert wird, oder indem die erregten Organe gelähmt werden; bei letzterem Vorkommniss dürfte dann aber die Lähmung der betreffenden Organe selbst wieder das Leben nicht bedrohen." Es ist ja allerdings denkbar, dass eine Lähmung, oder wir wollen lieber sagen, eine sehr starke Herabsetzung der Thätigkeit eines Organes vom Organismus nicht allein vorübergehend ertragen wird, sondern auch demselben viel geringere Gefahren bereitet als die hochgradige Erregung desselben, wenn letztere Erscheinungen von Seiten anderer Organe hervorruft, die lebensgefährlich werden können; wir vermögen auch die Folgen mancher derartiger Lähmungen durch andere Hülfsmittel abzuwenden, z. B. eine Lähmung der Brustmuskeln durch künstliche Respiration. Auf alle Fälle aber würde man mit dem Erklärungsversuche von Rossbach nur vorzugsweise diejenigen günstigen Effecte erklären, welche man bei Delirium- oder Krampf-erregenden Giften mit Substanzen erhält, die deprimirend auf Hirn und Rückenmark wirken.

Es gibt jedoch auch eine grosse Anzahl von Depressionszuständen, bei denen eine antagonistische Behandlung sich bewährt. Die Untersuchungen von Rossbach haben denselben zu dem Schlusse geführt, dass ein directer Antagonismus des erregenden auf das lähmende Gift fehlt. „Das einen engbegrenzten Organtheil erregende Gift“, heisst es bei Rossbach, „hebt unter keinen Umständen die vorhergegangene Wirkung eines lähmenden Giftes auf und es fehlt auch jeder exacte Beweis dafür, dass durch die erregende Gabe eines Giftes ein durch ein anderes Gift gelähmter Organtheil in kürzerer Zeit zu seiner normalen Thätigkeit zurückkehrt, als ohne dies erregende Gift.“ Die Versuche, auf welche Rossbach diese Einwendungen gründet, sind zum Theil bestritten und insbesondere wird die von Rossbach geleugnete Möglichkeit, durch Physostigmin auf die vermöge Atropin ad maximum erweiterte Pupille einzuwirken, von anderen Seiten in Abrede gestellt. Die Frage selbst ist ausserordentlich schwierig zu entscheiden, doch hat ihre Beantwortung für die Praxis nicht diejenige Bedeutung, welche man ihr von vornherein beizulegen geneigt ist. Bei Vergiftungen haben wir es in der Regel nicht mit ausgesprochener Lähmung, sondern mit herabgesetzter Functionsthätigkeit zu thun, wenigstens gilt dies bei Intoxicationen mit solchen Stoffen, welche auf die Nervencentren herabsetzend resp. lähmend wirken. Es bleibt hier also die Reactionsfähigkeit erhalten und es ist folglich auch die Möglichkeit vorhanden, dass durch einen Reiz anderer Art wiederum eine Erregung zu Stande gebracht wird. Theoretisch dürfte kaum etwas gegen die Annahme zu erinnern sein, dass bei einem solchen Zustande von Herabsetzung ein angewendetes Stimulans, wenn dasselbe nicht in allzugrossen Mengen eingeführt wird, nicht die Functionsherabsetzung steigert oder gar bis zur Lähmung bringt, sondern vorübergehend ändert oder aufhebt. Wenn wir z. B. bei einem Frosche durch irgend ein Gift eine Herabsetzung der Reflexaction des Rückenmarks herbeigeführt haben, so kann es vorkommen, dass bei Application eines bestimmten Reizes an einer fixen Stelle allmählich nur sehr langsam und immer schwächere Reflexe ausgelöst werden; ändert man nun den Reiz, so erfolgt häufig rasch eine Zuckung. Man braucht nicht etwa die Qualität des Reizes zu vertauschen und z. B. an die Stelle eines mechanischen einen chemischen oder thermischen Reiz zu setzen, nein, man kann bei chemischen Reizen bleiben und z. B. statt Essigsäure Carbolsäure oder Milchsäure verwerthen, das Resultat bleibt sich gleich. In analoger Weise liesse sich nun leicht das etwaige Eintreten von Erregung unter dem

antagonistische Gift, unter Umständen sogar in Dosen, welche die letale Giftmenge erreichen oder etwas überschreiten, gleichzeitig oder nachträglich gegeben wird, wird durch die Negation „des Antagonismus im Sinne von plus und minus" nicht aufgehoben. In dieser Beziehung liegt eine nicht unbedeutende Zahl von Beobachtungen der bewährtesten Forscher vor, obschon nennenswerthe Ueberschreitung der letalen Gabe des Antagonisten doch wohl nur selten vorgekommen ist. Diese Thatsachen bleiben bestehen und nur ihre Deutung muss eine andere werden.

Jedenfalls reicht es für die Erklärung der günstigen Wirkung, welche die Darreichung einer giftigen Substanz bei der Intoxication durch ein anderes Gift hervorbringt, nicht aus, dieselbe mit der Präponderanz eines erregenden Giftes über ein lähmendes in Zusammenhang zu setzen. Es würde um die therapeutische Verwerthung des physiologischen Antagonismus sehr schlecht stehen, wenn, wie Rossbach (a. a. O.) sagt, „nur ein Fall gedacht werden kann, wo das Leben des ganzen Thieres nach Vergiftung mit einem Gift, durch ein physiologisches Gegengift gerettet werden kann: wenn nämlich durch die heftige Erregung eines oder mehrerer Organe nach Vergiftung mit einer erregenden Giftdosis das Leben bedroht würde." Rossbach selbst hat die relative praktische Unwichtigkeit dieser Art von Lebensrettung richtig erkannt, indem er fortfährt: „In diesem Falle könnte das Leben in zweierlei Art gerettet werden, indem nämlich die abnorme Erregung der lebenswichtigen Organe durch das lähmende Gift der normalen Erregbarkeit genähert wird, oder indem die erregten Organe gelähmt werden; bei letzterem Vorkommniss dürfte dann aber die Lähmung der betreffenden Organe selbst wieder das Leben nicht bedrohen." Es ist ja allerdings denkbar, dass eine Lähmung, oder wir wollen lieber sagen, eine sehr starke Herabsetzung der Thätigkeit eines Organes vom Organismus nicht allein vorübergehend ertragen wird, sondern auch demselben viel geringere Gefahren bereitet als die hochgradige Erregung desselben, wenn letztere Erscheinungen von Seiten anderer Organe hervorruft, die lebensgefährlich werden können; wir vermögen auch die Folgen mancher derartiger Lähmungen durch andere Hülfsmittel abzuwenden, z. B. eine Lähmung der Brustmuskeln durch künstliche Respiration. Auf alle Fälle aber würde man mit dem Erklärungsversuche von Rossbach nur vorzugsweise diejenigen günstigen Effecte erklären, welche man bei Delirium- oder Krampf-erregenden Giften mit Substanzen erhält, die deprimirend auf Hirn und Rückenmark wirken.

Organes geboten erscheint, um mindestens bestimmte Reize abzuhalten, welche die Erregung des vom Gifte betroffenen Organes zu einer lebensgefährlichen machen können. Dass die lebensrettenden Wirkungen einzelner als Antagonisten gepriesener activer Substanzen wirklich in dieser von mir angegebenen Weise zu Stande kommen, wird im Verlaufe dieser Arbeit dargethan werden und es ist meine feste Ueberzeugung, dass die heilsamen Effecte der meisten Antagonisten nicht aus einer directen Einwirkung auf das primär afficirte Organ, also durch einen Antagonismus von plus und minus, sondern durch die Einwirkung auf ein nicht direct afficirtes Organ zu erklären sind.

Ist diese Anschauung die richtige, so ist die logische Consequenz davon, dass wir überhaupt nicht berechtigt sind, von einer antagonistischen Behandlungsweise der Vergiftungen als von einer besonderen Art der Therapie der Intoxicationen zu reden. Die antidotarische Behandlung fällt hiernach ganz zusammen mit der dynamischen oder symptomatischen Behandlung der Vergiftung, wie wir sie schon lange in unseren Handbüchern der Toxikologie kennen. Der Arzt hat von jeher bei Vergiftungen, nachdem er die zur mechanischen Entfernung oder zur chemischen Bindung des Giftes oder zu beiden Zwecken dienlichen Mittel, wenn dies die Umstände erlaubten, zur Anwendung gebracht hat, Medicamente in Anwendung gezogen, von denen die Erfahrung dargethan hatte, dass sie bei gewissen Krankheitserscheinungen, die mit den Intoxicationssymptomen genaue Uebereinstimmung oder doch grösste Aehnlichkeit zeigen, als bewährt erkannt worden sind. Zwischen diesen Medicamenten, wie sie bisher meist benutzt wurden, und den bei der sogenannten antagonistischen Behandlungsweise verwertheten Substanzen, besteht nun die einzige Differenz, dass die letztgenannten eine relativ stärkere Activität auf den Organismus besitzen und in grösseren Dosen gereicht selbst einen giftigen Einfluss auf den Körper ausüben. Selbst die nämlichen Substanzen, die man jetzt als Antagonisten bezeichnet, kamen früher nur in etwas veränderter, d. h. diluirter Form als symptomatische Gegengifte in Anwendung. In der oben erwähnten Arbeit von Bennett findet sich ein langer Abschnitt über die antagonistischen Beziehungen von Coffeïn und Morphin. Wenn man aber, wie dies z. B. ganz neuerdings H. C. Wood[1]) thut, Coffeïn bei Morphinnarkose als antagonistisch auf das Hirn wirkende Substanz empfiehlt, kann man andere Effecte davon erwarten, als von

1) Philadelphia medic. Times. Dec. 25. p. 145. 1875.

den längst bei der Behandlung von Narkose überhaupt und von Opiumnarkose insbesondere empfohlenen Aufgüssen von starkem Kaffee? Wo liegt hier der Unterschied? Ist nicht starker Aufguss von Kaffeebohnen wiederholt die Ursache von Vergiftungen bei Menschen gewesen, wie dies die Beobachtungen von Troschel[1]) und Curschmann[2]), beide aus ganz verschiedenen Zeiten der deutschen Metropole angehörig, zur Evidenz erweisen? Und welch eine Differenz findet statt zwischen dem doch entschieden in nicht allzu grossen Dosen toxischen Kampfer, der nicht allein gegen Canthariden, sondern auch gegen eine grosse Anzahl anderer Gifte, z. B. gegen Opium und Kokkelskörner von Therapeuten im vorigen Jahrhundert und später Empfehlung fand, und zwischen dem als Gift grössere Dosen voraussetzenden Chloralhydrat der modernen antagonistischen Vergiftungsbehandlung. Man sieht hieraus, die sogenannte antagonistische Methode ist der Sache nach nichts Neues und ganz mit Unrecht hat sich ein neuer Name für eine längst bekannte Methode in die Wissenschaft mit eingeschlichen, sogar der Antagonismus von Opium und Belladonna, das älteste Kind in der Familie der modernen Antagonismen, als dessen Vater man gewöhnlich Anderson betrachtet, scheint nach den Angaben von Rossbach[3]) aus längst entschwundenen Jahrhunderten zu stammen.

Es kann allerdings in der Wissenschaft auf einen Namen mehr oder weniger nicht ankommen, aber nichts desto weniger ist es von Wichtigkeit, die Identität der antagonistischen und dynamischen Antidote zu betonen. Es kann dies in zwei Beziehungen heilsam sein: Man wird dadurch einerseits erinnert, dass es in vielen Fällen zweckmässiger sein wird, die betreffenden Antidote nicht in toxischer, sondern in medicamentöser Dose zu verwerthen und andererseits mahnt es daran, dass die sogenannte antagonistische Therapie der Vergiftungen immer nur einen Theil der Maassregeln darstellt, welche durch die Einführung eines Giftes in den Organismus nothwendig werden. In beiden Richtungen hat die fragliche Methode zu Irrthümern geführt, die manchmal zweifelsohne für die betreffenden Patienten verhängnissvoll wurden. Man hat offenbar im Vertrauen auf die Neutralisation der Giftwirkungen durch das zweite Gift bei einzelnen Intoxicationen Dosen des Antagonisten verwendet, welche die Lebensgefahr zu vergrössern im Stande waren. Dass solche wenigstens bei den meisten Vergiftungen nicht nothwendig

1) Casper's Wochenschrift. 1843. 21.
2) Deutsche Klin. 1873. No. 41. S. 377.
3) Pharmakologische Untersuchungen. Bd. 1. S. 90.

sind, ist meine feste Ueberzeugung. - Handelte es sich bei der antagonistischen Behandlung um die directe Herabsetzung eines stark erregten Organes, so wird es gewiss viel zweckmässiger sein, Dosen zu verabreichen, welche wirklich bloss herabsetzen und nicht geradezu lähmen; denn eine wirkliche Lähmung würde in den meisten Fällen sicherlich von ähnlichen schlimmen Folgen begleitet sein, wie die hochgradige Erregung desselben. Im Falle wir auf ein nicht direct von dem Gifte betroffenes Organ, welches im Laufe der Vergiftung in einen Zustand von Torpor gerieth, erregend zu wirken haben, ist es gewiss manchmal nothwendig, Dosen zu verabreichen, welche die gewöhnlichen überschreiten, immerhin aber wird man nur solche zu verwenden haben, welche den betreffenden Torpor zu heben im Stande sind, ohne durch eine hochgradige Erregung des betreffenden Organes oder anderer das Bestehen des Lebens geradezu zu gefährden. Besteht die Wirkung des Antagonisten darin, dass ein vom Gifte selbst nicht betroffenes Organ, welches beim Fortbestehen seiner normalen Functionen die von Seiten des vom Gifte afficirten Organs dem Leben erwachsenden Gefahren zu steigern vermag, in seiner Thätigkeit gehemmt werden muss, so hat es gar keinen Sinn, Gaben zu verabreichen, welche durch die Lähmung dieses Organs für die Gesundheit von Nachtheil sein können. Man muss immer im Auge behalten, dass die als Medicament angewendete toxische Dosis der antagonistischen Substanz seine Wirkung auf verschiedene Organe erstreckt und unter Umständen sogar für das Leben vernichtend wirken kann durch den Einfluss auf ein oder mehrere Organe, welche weder von dem im fraglichen Falle wirksamen Gifte in hervorragender Weise in Mitleidenschaft gezogen werden, noch nach der Absicht des Arztes durch das Antidot behelligt werden sollen, welches letztere freilich invito medico und invita Minerva geschieht, wenn zu grosse Gaben des heroischen Antidots incorporirt werden. Belege für die in Rede stehenden Verhältnisse werden in den speciellen Abtheilungen dieser Abhandlung gegeben werden.

Der Ueberzeugung, dass die antagonistische Behandlungsweise der Vergiftung einen sehr wichtigen Theil der Therapie der Intoxicationen darstellt, habe ich mich niemals entziehen können. Schon im Jahre 1862 habe ich meine Ansicht über die Bedeutung der damals noch im embryonalen Stadium befindlichen Behandlung von Vergiftungen mit anderen heroisch wirkenden Substanzen unverhohlen ausgesprochen. Ueber diese Behandlungsweise, welcher ich damals den Namen „empirische Behandlung“ beliess, weil sie in der That zu jener Zeit eine rein auf Empirie und nicht auf wirklich

den längst bei der Behandlung von Narkose überhaupt und von Opiumnarkose insbesondere empfohlenen Aufgüssen von starkem Kaffee? Wo liegt hier der Unterschied? Ist nicht starker Aufguss von Kaffeebohnen wiederholt die Ursache von Vergiftungen bei Menschen gewesen, wie dies die Beobachtungen von Troschel[1]) und Curschmann[2]), beide aus ganz verschiedenen Zeiten der deutschen Metropole angehörig, zur Evidenz erweisen? Und welch eine Differenz findet statt zwischen dem doch entschieden in nicht allzu grossen Dosen toxischen Kampfer, der nicht allein gegen Canthariden, sondern auch gegen eine grosse Anzahl anderer Gifte, z. B. gegen Opium und Kokkelskörner von Therapeuten im vorigen Jahrhundert und später Empfehlung fand, und zwischen dem als Gift grössere Dosen voraussetzenden Chloralhydrat der modernen antagonistischen Vergiftungsbehandlung. Man sieht hieraus, die sogenannte antagonistische Methode ist der Sache nach nichts Neues und ganz mit Unrecht hat sich ein neuer Name für eine längst bekannte Methode in die Wissenschaft mit eingeschlichen, sogar der Antagonismus von Opium und Belladonna, das älteste Kind in der Familie der modernen Antagonismen, als dessen Vater man gewöhnlich Anderson betrachtet, scheint nach den Angaben von Rossbach[3]) aus längst entschwundenen Jahrhunderten zu stammen.

Es kann allerdings in der Wissenschaft auf einen Namen mehr oder weniger nicht ankommen, aber nichts desto weniger ist es von Wichtigkeit, die Identität der antagonistischen und dynamischen Antidote zu betonen. Es kann dies in zwei Beziehungen heilsam sein: Man wird dadurch einerseits erinnert, dass es in vielen Fällen zweckmässiger sein wird, die betreffenden Antidote nicht in toxischer, sondern in medicamentöser Dose zu verwerthen und andererseits mahnt es daran, dass die sogenannte antagonistische Therapie der Vergiftungen immer nur einen Theil der Maassregeln darstellt, welche durch die Einführung eines Giftes in den Organismus nothwendig werden. In beiden Richtungen hat die fragliche Methode zu Irrthümern geführt, die manchmal zweifelsohne für die betreffenden Patienten verhängnissvoll wurden. Man hat offenbar im Vertrauen auf die Neutralisation der Giftwirkungen durch das zweite Gift bei einzelnen Intoxicationen Dosen des Antagonisten verwendet, welche die Lebensgefahr zu vergrössern im Stande waren. Dass solche wenigstens bei den meisten Vergiftungen nicht nothwendig

1) Casper's Wochenschrift. 1843. 21.
2) Deutsche Klin. 1873. No. 41. S. 377.
3) Pharmakologische Untersuchungen. Bd. 1. S. 90.

sind, ist meine feste Ueberzeugung. Handelte es sich bei der antagonistischen Behandlung um die directe Herabsetzung eines stark erregten Organes, so wird es gewiss viel zweckmässiger sein, Dosen zu verabreichen, welche wirklich bloss herabsetzen und nicht geradezu lähmen; denn eine wirkliche Lähmung würde in den meisten Fällen sicherlich von ähnlichen schlimmen Folgen begleitet sein, wie die hochgradige Erregung desselben. Im Falle wir auf ein nicht direct von dem Gifte betroffenes Organ, welches im Laufe der Vergiftung in einen Zustand von Torpor gerieth, erregend zu wirken haben, ist es gewiss manchmal nothwendig, Dosen zu verabreichen, welche die gewöhnlichen überschreiten, immerhin aber wird man nur solche zu verwenden haben, welche den betreffenden Torpor zu heben im Stande sind, ohne durch eine hochgradige Erregung des betreffenden Organes oder anderer das Bestehen des Lebens geradezu zu gefährden. Besteht die Wirkung des Antagonisten darin, dass ein vom Gifte selbst nicht betroffenes Organ, welches beim Fortbestehen seiner normalen Functionen die von Seiten des vom Gifte afficirten Organs dem Leben erwachsenden Gefahren zu steigern vermag, in seiner Thätigkeit gehemmt werden muss, so hat es gar keinen Sinn, Gaben zu verabreichen, welche durch die Lähmung dieses Organs für die Gesundheit von Nachtheil sein können. Man muss immer im Auge behalten, dass die als Medicament angewendete toxische Dosis der antagonistischen Substanz seine Wirkung auf verschiedene Organe erstreckt und unter Umständen sogar für das Leben vernichtend wirken kann durch den Einfluss auf ein oder mehrere Organe, welche weder von dem im fraglichen Falle wirksamen Gifte in hervorragender Weise in Mitleidenschaft gezogen werden, noch nach der Absicht des Arztes durch das Antidot behelligt werden sollen, welches letztere freilich invito medico und invita Minerva geschieht, wenn zu grosse Gaben des heroischen Antidots incorporirt werden. Belege für die in Rede stehenden Verhältnisse werden in den speciellen Abtheilungen dieser Abhandlung gegeben werden.

Der Ueberzeugung, dass die antagonistische Behandlungsweise der Vergiftung einen sehr wichtigen Theil der Therapie der Intoxicationen darstellt, habe ich mich niemals entziehen können. Schon im Jahre 1862 habe ich meine Ansicht über die Bedeutung der damals noch im embryonalen Stadium befindlichen Behandlung von Vergiftungen mit anderen heroisch wirkenden Substanzen unverhohlen ausgesprochen. Ueber diese Behandlungsweise, welcher ich damals den Namen „empirische Behandlung“ beliess, weil sie in der That zu jener Zeit eine rein auf Empirie und nicht auf wirklich

Ob die antagonistische Behandlung überall im zweiten Stadium der Intoxicationen oder nur unter bestimmten Bedingungen einzutreten habe, ist eine Frage, welche nicht für alle hierhergehörigen Intoxicationen in gleicher Weise beantwortet werden kann. Da, wo wirkliche Lebensgefahr besteht, tritt der alte Satz: Remedium anceps melius quam nullum in seine Rechte. Wenn man aber gemäss der obigen Auseinandersetzungen die Antagonisten nicht in toxischen, sondern in medicinalen Dosen verabreicht, so ist ein triftiger Grund gegen die Benutzung dieser therapeutischen Methode selbst bei nicht sehr intensiv entwickelten Symptomen im Verlaufe einzelner Vergiftungen nicht vorhanden, wo sich nicht von vorn herein absehen lässt, ob nicht ohne die Intervention des Antagonisten eine rapidere Entwicklung der Vergiftungserscheinungen resultire, welche ihrerseits einen rapiden tödtlichen Verlauf bedingen kann. Es wird daher in der That gerathen sein, bei einzelnen hierhergehörigen Intoxicationen die antagonistisch wirkende Substanz in nicht zu übertriebenen Dosen in Anwendung zu bringen.

II. Strychnin und Chloral.

Im Anfange des Jahres 1870 überraschte Liebreich[1]) die wissenschaftliche Welt Deutschlands und Frankreichs mit der Neuigkeit, dass nicht allein Chloralhydrat die Erscheinungen der Strychninvergiftung beseitigen und lebensrettend wirken könne, sondern dass auch umgekehrt Strychnin im Stande sei, die Lebensgefahren toxischer Dosen von Chloralhydrat zu beseitigen. Der erste Theil dieser Novität hatte nach den Erfahrungen, welche man schon damals mit der Anwendung des Chloralhydrats gegen Tetanus ge-

nach einer bestimmten Zeit, allerdings nach einem längeren Intervalle als dies sonst der Fall sein würde, aufs Neue die charakteristischen Strychninkrämpfe hervortreten. Dieses Verhalten gilt offenbar auch vom Menschen; man wird auch bei diesen durch Tannin bei den meisten Alkaloidvergiftungen den Eintritt der Intoxicationsphänomene zwar hinaus schieben, aber nicht verhindern können, wenn man nicht nach der Bildung des schwer löslichen Tannats dasselbe möglichst rasch mittelst eines Brechmittels aus dem Organismus fortschafft. Bei Alkaloidvergiftung ist meines Erachtens die Combination der antidotarischen und der entleerenden Behandlung unerlässlich, wenn man nicht mit der letzteren allein ausreicht. Der Werth der antidotarischen Behandlung von Intoxicationen mit Alkaloiden besteht zum Theile in dem Gewinnste an Zeit, welcher gross genug ist, um die Wirkung von Emetica hervortreten zu lassen. Bei anderen Vergiftungen, z. B. mit arseniger Säure, Oxalsäure u. s. w., ist die antidotarische Behandlung für sich ausreichend.

1) Berl. klin. Wochenschr. 2. Compt. rend. de l'Acad. LXX. No. 8. p. 403.

macht hatte, eben nichts besonders Auffallendes, während der zweite Theil in der That frappiren musste, und auch unstreitig selbst von Liebreich als der wichtigste und interessanteste angesehen wird, da in der Ueberschrift seiner Aufsätze nur der antidotarischen Verwendbarkeit des Strychnins bei Intoxication mit Chloralhydrat resp. Chloroform gedacht wird.

Diese Angaben forderten zur Nachprüfung auf, und ich bin einer der Ersten gewesen, welche auf Grundlage von Thierversuchen das Bestehen des von Liebreich behaupteten wechselseitigen Antagonismus von Strychnin und Chloralhydrat geleugnet und den Werth des Strychnins als Antidot der Chloralvergiftung bestritten haben. In meiner damaligen Arbeit [1]) habe ich als Resultat meiner Versuche angeführt, dass das Chloralhydrat allerdings zu den besseren Mitteln bei Strychninvergiftung gehört, dass aber nichts destoweniger auch bei Behandlung mit Chloralhydrat der Tod mit Strychnin vergifteter Thiere erfolgen kann und zwar nicht nur bei wiederholter Application kleiner Gaben, sondern auch nach grossen, jedoch nicht absolut letalen Dosen Chloralhydrat. In letzterem Falle tritt nach längerem Schlafe anscheinend, ohne dass das Thier erwacht, bisweilen plötzlich ein tetanischer Anfall ein, welchem der Tod folgt, oder der letale Ausgang erfolgt im Chloralschlafe ohne tetanischen Anfall und überhaupt ohne Krämpfe. Kaninchen, welche über 2,5 Grm. Chloralhydrat und 5 Mgrm. Strychninnitrat erhielten, starben sämmtlich, so dass sich mit Sicherheit behaupten lässt, dass ein Antagonismus des Strychnins und des Chloralhydrats in der Weise, dass wenn toxische Gaben von beiden gegeben werden, diese ihre Wirkung aufheben, nicht existirt. Endlich lehrten meine Versuche bezüglich der Benutzung kleiner, sozusagen medicinaler Strychnindosen bei Chloralvergiftung, dass ein mit selbst nur geringen Mengen Chloralhydrat vergiftetes Thier trotz alledem zu Grunde geht.

Ich muss diese Schlussfolgerungen aus einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von Versuchen auch jetzt, wo ich über ein reichhaltigeres auf die Frage bezügliches Material gebiete, in allen Theilen aufrecht erhalten und bemerke, ehe ich dieselben ausführlicher begründe, dass auch die bisher von anderen Seiten über den fraglichen Antagonismus angestellten Thierversuche im Wesentlichen zu demselben Resultate geführt haben, welches sich für die Praxis dahin aufstellen lässt, dass die Anwendung von Chloralhydrat gegen Strychninvergiftung zu empfehlen, der Gebrauch von Strychnin bei

1) Neues Jahrb. f. Pharmacie. Bd. 35. H. I. S 1.

Ob die antagonistische Behandlung überall im zweiten Stadium der Intoxicationen oder nur unter bestimmten Bedingungen einzutreten habe, ist eine Frage, welche nicht für alle hierhergehörigen Intoxicationen in gleicher Weise beantwortet werden kann. Da, wo wirkliche Lebensgefahr besteht, tritt der alte Satz: Remedium anceps melius quam nullum in seine Rechte. Wenn man aber gemäss der obigen Auseinandersetzungen die Antagonisten nicht in toxischen, sondern in medicinalen Dosen verabreicht, so ist ein triftiger Grund gegen die Benutzung dieser therapeutischen Methode selbst bei nicht sehr intensiv entwickelten Symptomen im Verlaufe einzelner Vergiftungen nicht vorhanden, wo sich nicht von vorn herein absehen lässt, ob nicht ohne die Intervention des Antagonisten eine rapidere Entwicklung der Vergiftungserscheinungen resultire, welche ihrerseits einen rapiden tödtlichen Verlauf bedingen kann. Es wird daher in der That gerathen sein, bei einzelnen hierhergehörigen Intoxicationen die antagonistisch wirkende Substanz in nicht zu übertriebenen Dosen in Anwendung zu bringen.

II. Strychnin und Chloral.

Im Anfange des Jahres 1870 überraschte Liebreich[1]) die wissenschaftliche Welt Deutschlands und Frankreichs mit der Neuigkeit, dass nicht allein Chloralhydrat die Erscheinungen der Strychninvergiftung beseitigen und lebensrettend wirken könne, sondern dass auch umgekehrt Strychnin im Stande sei, die Lebensgefahren toxischer Dosen von Chloralhydrat zu beseitigen. Der erste Theil dieser Novität hatte nach den Erfahrungen, welche man schon damals mit der Anwendung des Chloralhydrats gegen Tetanus ge-

---

nach einer bestimmten Zeit, allerdings nach einem längeren Intervalle als dies sonst der Fall sein würde, aufs Neue die charakteristischen Strychninkrämpfe hervortreten. Dieses Verhalten gilt offenbar auch vom Menschen; man wird auch bei diesen durch Tannin bei den meisten Alkaloidvergiftungen den Eintritt der Intoxicationsphänomene zwar hinaus schieben, aber nicht verhindern können, wenn man nicht nach der Bildung des schwer löslichen Tannats dasselbe möglichst rasch mittelst eines Brechmittels aus dem Organismus fortschafft. Bei Alkaloidvergiftung ist meines Erachtens die Combination der antidotarischen und der entleerenden Behandlung unerlässlich, wenn man nicht mit der letzteren allein ausreicht. Der Werth der antidotarischen Behandlung von Intoxicationen mit Alkaloiden besteht zum Theile in dem Gewinnste an Zeit, welcher gross genug ist, um die Wirkung von Emetica hervortreten zu lassen. Bei anderen Vergiftungen, z. B. mit arseniger Säure, Oxalsäure u. s. w., ist die antidotarische Behandlung für sich ausreichend.

1) Berl. klin. Wochenschr. 2. Compt. rend. de l'Acad. LXX. No. 8. p. 403.

aus dem Jahre 1872. Es ist dies Oré's Arbeit, welche ihn zuerst auf das Verfahren der Chloralinfusion als allgemeines Anaestheticum bei chirurgischen Operationen, welches in den letzten beiden Jahren so viel Staub in Frankreich und Belgien aufgewirbelt hat, führte. Oré führt die Incongruenz seiner Versuchsresultate mit denen von Liebreich auf die Dosis der beiden antidotarisch geprüften Substanzen zurück, indem er die Vermuthung ausspricht, dass Liebreich nicht absolut letale Dosen, sondern solche verabreichte, welche die Versuchsthiere wahrscheinlich ohne schlimme Folgen überstanden hätten. Oré fand, wie ich dies ebenfalls schon in meiner oben angeführten Arbeit angegeben habe, dass die Dosis von 2 Grm. Chloralhydrat bei subcutaner Injection spontan überstanden werde. Da die von mir benutzten Kaninchen durchgängig 1300—1500 Grm. schwer waren, liegt hierin kein Widerspruch mit den weiteren Angaben von Oré, dass 2 Grm. für Kaninchen von 1 Kgrm. Schwere als absolute letale Dosis zu bezeichnen sei. Kaninchen von 2000 Grm. Schwere, d. h. Thiere, mit denen wir bei Anwendung deutscher Kaninchen zu physiologischen Experimenten nur höchst ausnahmsweise zu thun haben und die also auch wohl nicht bei Liebreich's Experimenten in Frage kommen, sollen nach Oré selbst 3½ Grm. Chloralhydrat überstehen. In Hinsicht auf die Nutzlosigkeit kleiner Dosen Strychnin (1½—2 Mgrm. subcutan) gegen wirklich letale Gaben Chloralhydrat, dessen Effecte bis zum Schlusse des Lebens dadurch nicht afficirt werden und in Bezug auf die schädlichen Folgen grösserer Strychninmengen, welche Tetanus hervorrufen und dadurch den Tod beschleunigen, spricht sich Oré wie Rajewski aus. Neu sind bei Oré die in dieser Beziehung angestellten Infusionsversuche, welche darthun, dass bei Injection minimaler letaler Dosen Chloralhydrat in die Venen und Darreichung colossaler tödtlicher Gaben von Chloral die Erscheinungen des Chloralismus acutus mit tödtlichem Ausgange auftreten, welche bei Vergrösserung der Strychnindosis rascher zum Tode führen und wenn das Strychnin über eine gewisse Grenze hinaus infundirt wird, unter den Symptomen des Strychnismus acutus eintritt, so dass bei Anwendung von 7½ Mgrm. Strychnin das Thier rasch unter Strychnintetanus stirbt, ohne dass das Chloral selbst irgend eine Wirkung äussert.

Ein Gegensatz zu den Resultaten Rajewski's und zu meinen eigenen besteht in dem Theile der Arbeit, welcher die Behandlung der Strychninvergiftung mit Chloralhydrat zum Gegenstande hat. Nicht als ob Oré den Werth des Chlorals als Antidot bei Strychninvergiftung in Zweifel zöge, im Gegentheile, er ist ein vorzüglicher

Chloralvergiftung dagegen entbehrlich, unnütz und unter Umständen sogar gefährlich sei.

Schon im Jahre 1870 constatirte Arnould[1]), dass allerdings Chloral den Tod eines mit ziemlich grossen Dosen Strychnin (2 Cgrm.) vergifteten Kaninchens erhebliche Zeit zu verzögern und in anderen Fällen den Eintritt der Strychninkrämpfe wesentlich hinauszuschieben vermag, während andererseits ein Einfluss des Strychnins auf den Chloralschlaf nicht ersichtlich ist. Diese Angaben unterscheiden sich von den meinigen nur dadurch, dass Arnould nicht direct eine lebensrettende Wirkung des Chloralhydrats bei Strychninvergiftungen hervorhebt, was die Folge seiner Versuchsanordnung ist, welche sich nur auf sehr hohe Dosen von Strychnin, nicht auf solche, welche die minimale letale Dosis um Weniges überschreiten, erstreckt.

Dagegen ist auf Variation der Gabengrösse in einer etwa gleichzeitig angestellten Versuchsreihe von Rajewski[2]) hinreichend Bedacht genommen und ist es zu bedauern, dass die bezügliche Studie nicht vollständig, sondern nur als vorläufige Anzeige der Resultate veröffentlicht worden ist. Als Ergebniss seiner Versuche führt Rajewski an, dass Strychnin-Krämpfe selbst durch kleine Dosen Chloralhydrat verhindert, oder wenn sie schon ausgebrochen sind, aufgehoben werden können und dass sogar bei Strychnindosen, welche die tödtlichen bedeutend übertreffen, durch Chloralhydrat das Leben erhalten werden kann, besonders wenn man anfangs bis zur geschehenen Resorption des Chloralhydrats künstliche Athmung unterhält. Im Gegensatze hierzu fand Rajewski, dass nach Einführung tödtlicher Gaben von Chloralhydrat es nicht gelinge, durch Strychnin das Leben zu erhalten, obgleich eine Steigerung der Reflexerregbarkeit dadurch stattfinde, dass vielmehr der Tod unter fortwährendem Sinken der Respirationsfrequenz erfolgt, bisweilen nach voraufgehenden tonischen oder bei Anwendung grosser Strychnindosen tetanischen Krämpfen. Ferner macht Rajewski darauf aufmerksam, dass Chloralhydrat als Antidot des Strychnins nur in geringen Dosen anzuwenden sei, weil trotz der gesunkenen Reflexerregbarkeit übermässige Empfindlichkeit gegen tactile Reize fortdauere.

Eine ausführliche und namentlich in Hinsicht der Festsetzung der letalen Minimaldosen präcise Arbeit von Oré[3]) in Bordeaux datirt

1) Presse médic. Belge. No. 9. p. 69. 1870.
2) Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 17. S. 261. 1870.
3) Compt. rend. LXXIV. No. 24—26. LXXV. 1 und 4.

hohe tödtliche Dosis von Strychnin dem Leben ein Ende machen kann, ehe das Chloral zur Wirkung gelangen kann oder zweitens zur Aufhebung der Effecte einer colossalen Dosis Strychnin die Anwendung einer so grossen Menge Chloralhydrat erforderlich ist, dass dieselbe selbst den Tod herbeizuführen vermag. Der letzte Schlusssatz, der sich auf die Wirkungsweise der beiden Antagonisten bezieht, hebt hervor, dass Chloralhydrat die Wirkungen einer letalen Dosis Strychnin durch Herabsetzung der vom Strychnin übermässig gesteigerten Reflexaction verzögert, während Strychnin durch Belebung der Rückenmarksthätigkeit die Wirkungen letaler Dosen Chloralhydrat mindern könne, dagegen habe das Strychnin nicht das Vermögen, das durch Chloralhydrat hervorgerufene Koma zu beseitigen.

Ich lasse auf dieses kurze Resumé der bisherigen experimentellen Leistungen über den Antagonismus von Chloral und Strychnin eine genauere Analyse desjenigen folgen, was ich selbst in dieser Beziehung beobachtet habe, um meine oben angegebenen Schlusssätze genauer zu begründen und in einigen Punkten zu präcisiren.

Eine Frage, welche bei allen antagonistischen Untersuchungen von grösster Bedeutung ist und deren Vernachlässigung zu den irrigsten Resultaten führen kann, zumal wenn man Nutzanwendung auf das antagonistische Verhalten beider Gifte bei Menschen machen will, ist die Wahl des Versuchsthieres. Man wird im Allgemeinen ein Thier wählen müssen, welches gegen beide Substanzen eine mittlere Receptivität und eben so wenig eine hervorragende Resistenz als eine ausgesprochene stärkere Empfänglichkeit zeigt. Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, dass diese Bedingungen sich bezüglich beider hier in Rede stehender Gifte nur beim Kaninchen erfüllt zeigen, welches auch bei den meisten bis jetzt über Antagonismus von Chloral und Strychnin angestellten Versuchen die Hauptrolle spielt, ohne dass freilich die Wahl dieses Versuchsthieres eine besondere Begründung seitens der Experimentatoren erfahren hätte. Kaninchen stehen in ihrer Empfindlichkeit gegen Chloral, wie dies zuerst Olof Hammarsten [1]) nachwies, in der Mitte zwischen Hunden und Katzen, von denen die ersteren eine ausserordentliche Unempfindlichkeit, die zweiten eine starke Empfindlichkeit gegen Chloral zeigen. Die grosse Resistenz der Hunde gegen die grössten Gaben Chloral (grosse Hunde ertragen 10 Grm., ohne danach zu Grunde zu gehen) macht sie zu einem für unsere Versuche

1) Upsala Läkareförenings Förhandlingar. Bd. V. H. 5. S. 424.

Verehrer derselben, aber er befürwortet mit ihrer Anwendung gleichzeitig die Injection des Chloralhydrats in die Venen, um die Wirkung desselben zu fixiren. Da wir auf dieses Verfahren weiter unten ausführlicher zu sprechen kommen, genügt es hier hervorzuheben, dass Oré durch seine Versuche den Nachweis liefert, dass auch diese Methode, wodurch der Chloralschlaf wesentlich verlängert wird, bei sehr grossen Dosen Strychnin nur lebensverlängernd und nicht geradezu lebensrettend wirkt, wie dies bei kleinen Dosen Strychnin mit Fug und Recht angenommen werden kann. Hunde, welche durch 2 Cgrm. Strychnin subcutan in 5 Minuten getödtet werden, leben nach Infusion von 2½ Grm. Chloral noch ½ und selbst 3 Stunden, wobei Erschlaffung und Krämpfe abwechseln, während bei Vergiftung mit 1 Cgrm. Strychnin durch die Einspritzung der gedachten Menge Chloralhydrat in die Venen Trismus und Tetanus beseitigt werden und das Leben erhalten bleibt.

Gleichzeitig mit Oré hat auch C. von Schroff jun.[1]) in einer grösseren Studie über antagonistisch wirkende Substanzen experimentelle Studien über Chloral und Strychnin angestellt. Die Hauptresultate dieser Arbeit sind, dass bei grossen Dosen Chloral und Strychnin der Ausgang ein ungünstiger ist, dass bei einem in tiefer Chloralnarkose befindlichen Thiere durch eine letale Dosis Strychnin Erscheinungen von Strychninwirkung nicht zum Vorschein kommen, endlich dass es nach Einführung tödtlicher Chloralmengen nicht gelingt, durch Strychnin das Leben zu erhalten. Von da ab bis zu der neuesten Arbeit von Bennett über Antagonismus, welche wir bereits oben erwähnten, findet sich keine grössere experimentelle Studie über den Antagonismus von Chloral und Strychnin. Die Schlusssätze, welche Bennett auf seine zahlreichen Versuche basirt, heben zunächst hervor, dass nach einer letalen Dosis Strychnin das Leben dadurch gerettet werden kann, dass man das Thier unter den Einfluss von Chloralhydrat bringt und dass Chloralhydrat mit viel grösserer Wahrscheinlichkeit das Leben nach einer tödtlichen Dosis Strychnin als umgekehrt Strychnin dasjenige eines chloralisirten Thieres retten kann. Weiter betont Bennett, dass wenn eine Strychnindosis schwere tetanische Anfälle hervorgerufen hat, letztere sowohl in Stärke als in Zahl durch Anwendung von Chloralhydrat herabgesetzt werden können. Die Ausdehnung des physiologischen Antagonismus zwischen den beiden in Rede stehenden Stoffen findet, wie es dann weiter heisst, darin ihre Begrenzung, dass erstlich eine sehr

1) Medic. Jahrb. 1872. H. IV. S. 420.

nahe, dass es ziemlich gleichgültig sein kann, welches von diesen Thieren man auswählt.

Ein Umstand, der für die Beurtheilung des Antagonismus von Chloral und Strychnin bisweilen störend einwirkt, ist das Vorhandensein von einzelnen Thieren, welche gegen die Wirkung des Chlorals sozusagen refractär sind, und welche viel höhere Mengen dieses Giftes ertragen als die normale letale Dosis des Chloralhydrats beträgt. Auf das Vorhandensein von Kaninchen, welche abnorme Chloralgaben ertragen, habe ich in meinem oben erwähnten Aufsatze bereits hingedeutet. Auch Hammarsten hat auf dieses Verhalten aufmerksam gemacht und gleichzeitig auch auf die erhöhte Reaction einzelner Kanincheniudividuen hingewiesen. Das von Hammarsten beobachtete Ende eines ausgewachsenen Kaninchens, durch 1 Grm. Chloralhydrat in 35 Minuten eintretend, ist wohl ein Unicum; wenigstens habe ich selbst nie etwas Aehnliches gesehen und kein späterer Beobachter erwähnt etwas Analoges. Das Vorkommen einer Steigerung der Resistenz in geringerem Grade ist gar nichts Seltenes und konnte deshalb auch Bennett nicht entgehen, welcher zur Erklärung dieses Phänomens die Hypothese heranzieht, dass sich unter bestimmten Umständen im Blute rascher Chloroform aus dem Chloral bilde wie unter anderen, welches dann natürlicherweise auch rascher den Tod des betreffenden Thieres veranlasse. Diese Hypothese wäre ganz plausibel, wenn es überhaupt wahrscheinlich wäre, dass sich im Blute Chloral in Chloroform umsetzte; immerhin aber glaube ich, dass die Verhältnisse der Resorption für die Erklärung sowohl der stärkeren als der schwächeren Wirkung weit besser als die Spaltung im Blute verwerthbar erscheinen. Man wird übrigens diese gesteigerte oder verringerte Resistenz einzelner Individualitäten bei allen antagonistischen Versuchen mit in den Kauf nehmen müssen, denn es gibt kaum eine giftige Substanz, bei welcher sich nicht vereinzelte Fälle davon nachweisen liessen. Man kann Täuschungen nur dadurch entgehen, dass man die Zahl der Beobachtungen möglichst vervielfältigt, und ohne eine grössere Anzahl von Versuchen wird man überhaupt kein Urtheil über die Brauchbarkeit eines Antidots zu fällen vermögen. Ein Versuch kann nie entscheidend sein, weil das betreffende Versuchsthier recht gut eine abnorme Resistenz gegen Gift oder Gegengift darbieten kann. Uebrigens muss ich hervorheben, dass sich unter Umständen ein Thier mit erhöhter Resistenz gegen ein bestimmtes Gift recht wohl zu Versuchen mit colossalen Dosen benutzen lässt, denn eine solche Resistenz ist, soweit meine Erfahrungen darüber reichen, immer nur

eine limitirte. Tritt nun bei erhöhter Dosis des Giftes trotz der Anwendung des Antagonisten der Tod ein, so ist die Infallibilität des Antidots gewiss noch mehr erschüttert als durch negative Erfolge von vollständig normalen Thieren. Leider gehören derartige Toleranzen, wie sie Hammarsten erwähnt, wo z. B. $2^1/_2$ Grm. Chloralhydrat in $1^1/_2$ Stunden verabreicht, erst nach 45 Minuten einen nur 20 Minuten anhaltenden Schlaf bedingten, ebenfalls zu den Raritäten. Sicherlich aber ist eine solche erhöhte oder verminderte Resistenz nicht allein den Kaninchen eigenthümlich oder auch nur in stärkerer Weise als bei anderen Versuchsthieren hervortretend, und selbstverständlich ist deshalb hierdurch die Wahl eines anderen Versuchsthieres in keiner Weise geboten.

Was die Methode bei derartigen antagonistischen Versuchen anlangt, so ist dieselbe im Ganzen für das Chloral und Strychnin die nämliche wie bei der Prüfung der antagonistischen Wirkung toxischer Substanzen überhaupt. Es handelt sich dabei zunächst um die Feststellung der letalen Dose beider Antagonisten, dann um die Feststellung des Einflusses, welche die gleichzeitige Einbringung beider Substanzen auf Symptomatologie und Verlauf der Vergiftung hat. In Bezug auf die letztgenannten Verhältnisse bestehen selbstverständlich bei den verschiedenen zu den Antagonisten zu zählenden Substanzen Differenzen, welche eine Variation der Versuche in Bezug auf Zeit der Einführung und Mengen der einzuführenden Substanzen bedingen, die sich schwer unter allgemeine Gesichtspunkte bringen lassen und deshalb zweckmässiger bei den Details Erwähnung finden. Man thut bei diesen Versuchen gewiss wohl, sich immer der subcutanen Application zu bedienen, welche keinerlei Eingriffe voraussetzt, die auf das Resultat störend einwirken können. Eine grössere Aehnlichkeit würden die antagonistischen Versuche allerdings mit den beim Menschen zu beobachtenden Vergiftungen darbieten, wenn man Gift und Gegengifte in den Magen einführte. Diese Application lässt sich ja leicht, wie ich das schon seit mehr als einem Decennium thue, mittelst eines elastischen Katheters bewerkstelligen, aber bei manchen Kaninchen mit verhältnissmässig enger Schlundöffnung erhält man selbst bei Anwendung einer sehr feinen Nummer Erstickungserscheinungen, welche oft bis zu ihrer vollständigen Beseitigung eine nicht unbedeutende Zeit erfordern und jedenfalls einen für den eventuellen Ausgang erschwerenden Umstand bilden können. Sieht man aber auch hiervon ab, so ist ein anderer Uebelstand in dem steten Vorhandensein von Futterstoffen im Magen dieser Thiere gegeben, wodurch die Resorption eingeführter Substanzen oft in auffallender

Weise verzögert wird. Man kann dieser Misslichkeit dadurch begegnen, dass man die Thiere vor Anstellung des Versuches 24 Stunden und länger fasten lässt, aber abgesehen davon, dass man diesen Zweck meistens nur unvollständig erreicht, gelangt man dazu stets nur unter Schwächung des Thieres, die für den vorliegenden Zweck ja doch unter allen Umständen zu vermeiden ist. Beim Chloralhydrat ist, wie bereits oben erwähnt, zur Bekämpfung des Strychnismus die Injection in eine Vene vorgeschlagen; dasselbe eignet sich im Allgemeinen wohl für Hunde, aber viel weniger für Kaninchen, wo man damit häufig genug auf die Jugularis angewiesen ist und somit die directen Effecte einer grösseren Menge Chloral auf die Herzwandungen zu erwarten hat. Wir haben davon ganz abstrahirt, weil unsere Versuchsresultate die Voraussetzung Oré's, welche ihn zu dieser Methode greifen liessen, nach unserer Ansicht irrig erscheinen lassen. Oré ging davon aus, dass es nothwendig oder wünschenswerth sei, eine complete Anästhesie durch Chloral herbeizuführen, um den Strychnintetanus zu verhindern, und dass man diese totale Anästhesie und gleichzeitig eine möglichst lange anhaltende Narkose zweckmässig und gefahrlos durch Injection des Mittels in die Venen erhalte. Diese Voraussetzungen sind unrichtig; es gehört keine absolute Anästhesie zur Erzielung günstiger antidotarischer Erfolge beim Strychnismus und somit fällt für Thierversuche die Nothwendigkeit dieser Applicationsweise, welche noch dazu immer einen operativen Eingriff in sich schliesst, völlig hinweg und man wird bei der subcutanen Methode als der einfacheren stehen bleiben können, welche, wie wir noch schliesslich bemerken, die Gefahren etwas vergrössert, dafür aber auch, wenn sie positive Resultate gibt, für die Berechtigung des fraglichen Antidots um so sicherere Bürgschaft leistet. Ich habe daher die subcutane Applicationsmethode nicht allein bei meinen früheren Versuchen mit Strychnin und Chloral benutzt, sondern auch bei einer neueren Studie über dieselben Substanzen zur Anwendung gebracht, welche auf meine Veranlassung Herr Dr. Franz Kröger aus Steinheim im Frühjahr 1876 angestellt und in seiner Inaugural-Dissertation mitgetheilt hat.

Ich werde im Folgenden die Resultate meiner älteren Versuche mit denen der neuerdings von Herrn Kröger angestellten in den meisten Fällen combinirt besprechen können, da wenigstens die wesentlichen Ergebnisse, namentlich so weit es sich um die praktische Verwerthbarkeit des fraglichen Antagonismus handelt, vollkommen übereinstimmt. Insofern als Abweichungen in Einzelheiten sich finden und insofern namentlich die neuere Versuchsreihe über

das Ziel der älteren hinausgreift und manche Punkte berücksichtigt welche bei meinen vorzugsweise zu meiner eigenen Orientirung dienenden Versuchen nicht in Betracht gezogen wurden, werde ich dieselben auseinander zu halten genöthigt sein, was am einfachsten in der Art und Weise geschieht, dass ich den bei der neueren Untersuchung angestellten Experimenten und zu Tage geförderten Ergebnissen ein (K) beisetze.

Eine ziemlich beträchtliche Differenz zeigen die beiden Versuchsreihen allerdings insofern als die relative Giftigkeit der dabei in Anwendung gezogenen toxischen Substanzen nicht unerheblich von einander abweicht und zwar in der Weise, dass die von mir früher benutzten Präparate unverhältnissmässig schwächer wirkten als die von K. in Anwendung gezogenen. Es gilt dies namentlich vom Strychnin, von welchem in beiden Versuchsreihen das salpetersaure Salz in Gebrauch gezogen wurde. Das früher von mir benutzte Präparat, aus meiner pharmakologischen Sammlung stammend (den Fabrikort bin ich anzugeben ausser Stande, da ich das Präparat aus der zweiten Hand, aus einem Hannoverschen Droguengeschäft erhielt), war, wie ich mich vermittelst der Farbenreaction mit Salpetersäure an dem Reste desselben zu überzeugen Gelegenheit hatte, in ziemlich hohem Grade mit Brucin verunreinigt, in welchem Umstande ohne Zweifel ein genügender Erklärungsgrund für die geringere Wirkung des fraglichen Strychninnitrats gegeben sein dürfte. Ich habe zwar die minimale letale Gabe für jene Strychninsorte nicht haarscharf durch mehrere Dutzend eigens zu diesem Zwecke mit Strychnin getödteter Kaninchen zu bestimmen Gelegenheit gehabt, aber ich kann das mit Bestimmtheit aussprechen, dass wiederholt Kaninchen von 1500—1800 Grm. Schwere 2 Mgrm. Strychninnitrat in wässriger Lösung subcutan eingeführt insofern tolerirten, als dadurch zwar ein ziemlich intensiver Krampf hervorgerufen, aber nicht der Tod herbeigeführt wurde. Annähernd würde sich hier die tödtliche Strychninnitratmenge auf 1,4—1,5 Mgrm. per Kilo stellen. Im Gegensatze hierzu wurde die minimale letale Gabe des von Herrn Kröger benutzten und aus der hiesigen Rathsapotheke stammenden Strychninum nitricum auf 0,7 Mgrm. per Kilo festgestellt, wonach dieselbe sich für das reine Strychnin auf ein Geringes weniger als 0,6 Mgrm., genauer 0,5887 Mgrm. beziffert. Diese Wirkungsgrösse harmonirt sozusagen vollständig mit der in neuester Zeit von Falck jun. in seinen Arbeiten über Strychnin und Brucin [1]) angegebenen, während sie um

1) Vierteljahrschr. f. ger. Medic. 1875. H. I. S. 78.

weniges geringer als bei dem von Bennett benutzten Strychninnitrat ist, bei welchem letzteren sie sich nach genauer Berechnung, das Pfund zu 453,6 Grm. gesetzt, auf 0,5 Mgrm. stellt. Man wird auf diese kleinen Differenzen nicht eben viel Gewicht legen dürfen, soviel aber muss als feststehend betrachtet werden, dass sowohl Falck's als Kröger's Strychninnitrat brucinfrei war. Auf derartige kleine Zahlen kann ja schon ein differenter Feuchtigkeitsgrad einen Einfluss haben, so dass man nicht zur Erklärung etwa auf die von Schützenberger in den Brechnüssen neben Strychnin und Brucin constatirten Strychninbasen, deren Gegenwart nicht unwahrscheinlich die Wirkung des Strychnins abschwächt, zu recurriren braucht. Unser Strychninnitrat war insofern noch etwas stärker als das Falck'sche, als der Tod durch die von uns als minimale letale Giftmenge bezeichnete Dosis um einige Minuten früher eintrat. So starb z. B. nach derselben, d. h. nach 1,1 Mgrm. Strychninnitrat subcutan ein Kaninchen von 1600 Grm. Schwere in 11 Minuten, während Falck als mittlere Dauer der Strychninvergiftung 15 Minuten bezeichnet. Ich lege aber auch hierauf ein besonderes Gewicht nicht, wohl aber auf die aus meinen ersten Versuchen sich ergebende Thatsache, dass im Handel Strychninsalze vorkommen können, welche in Folge von Beimengung anderer Substanzen, insbesondere von Brucin, nicht einmal die Hälfte der dem Strychninnitrat in vollkommen reinem Zustande zukommenden Activität besitzen. Dass derartige Präparate sich mehrfach im Handel gefunden haben, beweist die Angabe Rossbach's, wonach als sichere Dosis letalis für ein mittelgrosses Kaninchen bei subcutaner Injection noch nicht einmal 2½ Mgrm. anzusehen sind.[1]) Diese Vorkommnisse zeigen, wie durchaus nothwendig es ist, bei Versuchen, in welchen es darauf ankommt, die minimale letale Dosis zu kennen, dieselbe jedes Mal durch eigene Versuche zu bestimmen und sich nicht auf die darüber in den Büchern vorhandenen Angaben zu verlassen. Wie somit bei experimentellen pharmakologischen Untersuchungen mit Strychnin die Reinheit des Präparates verificirt werden muss, so muss auch andererseits das zur Verwendung am Krankenbett bestimmte Strychnin einer genauen Prüfung unterworfen werden; denn derartige Abweichungen der Wirkungsgrösse, wie wir sie in den bezüglichen Angaben von Bennett einestheils und von Rossbach andererseits repräsentirt finden (1 : 4—5), modificiren selbstverständlich auch die medicinale Dosis. Ich zweifle nicht, dass bei so schwach wirken-

1) Pharmakologische Untersuchungen. I. S. 109.

das Ziel der älteren hinausgreift und manche Punkte berücksichtigt welche bei meinen vorzugsweise zu meiner eigenen Orientirung dienenden Versuchen nicht in Betracht gezogen wurden, werde ich dieselben auseinander zu halten genöthigt sein, was am einfachsten in der Art und Weise geschieht, dass ich den bei der neueren Untersuchung angestellten Experimenten und zu Tage geförderten Ergebnissen ein (K) beisetze.

Eine ziemlich beträchtliche Differenz zeigen die beiden Versuchsreihen allerdings insofern als die relative Giftigkeit der dabei in Anwendung gezogenen toxischen Substanzen nicht unerheblich von einander abweicht und zwar in der Weise, dass die von mir früher benutzten Präparate unverhältnissmässig schwächer wirkten als die von K. in Anwendung gezogenen. Es gilt dies namentlich vom Strychnin, von welchem in beiden Versuchsreihen das salpetersaure Salz in Gebrauch gezogen wurde. Das früher von mir benutzte Präparat, aus meiner pharmakologischen Sammlung stammend (den Fabrikort bin ich anzugeben ausser Stande, da ich das Präparat aus der zweiten Hand, aus einem Hannoverschen Droguengeschäft erhielt), war, wie ich mich vermittelst der Farbenreaction mit Salpetersäure an dem Reste desselben zu überzeugen Gelegenheit hatte, in ziemlich hohem Grade mit Brucin verunreinigt, in welchem Umstande ohne Zweifel ein genügender Erklärungsgrund für die geringere Wirkung des fraglichen Strychninnitrats gegeben sein dürfte. Ich habe zwar die minimale letale Gabe für jene Strychninsorte nicht haarscharf durch mehrere Dutzend eigens zu diesem Zwecke mit Strychnin getödteter Kaninchen zu bestimmen Gelegenheit gehabt, aber ich kann das mit Bestimmtheit aussprechen, dass wiederholt Kaninchen von 1500—1800 Grm. Schwere 2 Mgrm. Strychninnitrat in wässriger Lösung subcutan eingeführt insofern tolerirten, als dadurch zwar ein ziemlich intensiver Krampf hervorgerufen, aber nicht der Tod herbeigeführt wurde. Annähernd würde sich hier die tödtliche Strychninnitratmenge auf 1,4—1,5 Mgrm. per Kilo stellen. Im Gegensatze hierzu wurde die minimale letale Gabe des von Herrn Kröger benutzten und aus der hiesigen Rathsapotheke stammenden Strychninum nitricum auf 0,7 Mgrm. per Kilo festgestellt, wonach dieselbe sich für das reine Strychnin auf ein Geringes weniger als 0,6 Mgrm., genauer 0,5887 Mgrm. beziffert. Diese Wirkungsgrösse harmonirt sozusagen vollständig mit der in neuester Zeit von Falck jun. in seinen Arbeiten über Strychnin und Brucin [1]) angegebenen, während sie um

1) Vierteljahrschr. f. ger. Medic. 1875. H. I. S. 78.

[illegible]

[illegible] Lösungen [illegible] nicht [illegible] sondern [illegible] stärker [illegible] ist. Es ist bei Stoffen, welche in Lösungen von einer gewissen Stärke Eiweiss coaguliren [illegible] einflössen. [illegible] wenn wir uns hier für Dosis letalis [illegible] man in Anwendung bringt. Dass bei [illegible] Untersuchungen durch [illegible] kaustischer Lösungen [illegible] zu Tage gefördert werden können, ist nicht allein a priori klar, sondern auch durch die bekannte Thatsache bewiesen, dass einzelne Experimentatoren das [illegible] für ungiftig erklärt haben, weil es bei Versetzung mit wenig [illegible] Wasser vom Unterhautzellgewebe aus keine entfernten Vergiftungserscheinungen producirte. Chloral gehört nun bekanntlich ebenfalls zu den kaustischen Stoffen, wenn es in 1 bis 2 Theilen Wasser gelöst applicirt wird, und es ist mir gar nicht zweifelhaft, dass ein Theil der in solchen Lösungen hypodermatisch injicirten Substanz vermöge chemischer Bindung desselben durch das Eiweiss an der Applicationsstelle ausser Thätigkeit gesetzt und unfähig gemacht wird, entfernte Wirkungen hervorzurufen. Andererseits aber ist es auch eine wiederholt experimentell nachgewiesene Thatsache, dass an Localitäten, wo entzündliche Processe stattfinden, in der Regel die Resorption stark wirkender Substanzen verzögert wird. Man wird deshalb zweckmässig die minimale letale Dose einer Substanz, welche gleichzeitig eine ausgesprochene kaustische oder irritirende örtliche und eine entfernte auf das Nervensystem gerichtete Wirkung besitzt, nur mit solchen Verdünnungen anstellen, in denen die örtliche Action sich nicht mehr geltend macht. Man wird jedenfalls, wenn man bei zahlreichen mittelst subcutaner Injection ausgeführten Versuchen in der angegebenen Weise verfährt, weit

reinere und unter einander weit besser harmonirende Ergebnisse erzielen, weil man bei Benutzung erethistischer und kaustischer Lösungen es durchaus nicht in seiner Gewalt hat, auch nur annähernd die durch die Albuminatbildung bedingte Bindung und Neutralisation auf einen bestimmten Theil des eingeführten Giftes zu fixiren oder die räumlichen Grenzen derjenigen Fläche festzustellen, welche durch die Einwirkung des Acre ganz oder theilweise für die Resorption untauglich gemacht wird. Gewisse Uebelstände bleiben freilich auch dem Gebrauche starker Dilutionen anhaften, aber dieselben sind jedenfalls von geringerer Bedeutung. Es ist selbstverständlich, dass bei Substanzen, welche zur Hervorbringung letaler Effecte durch directe Beeinflussung des Nervensystems oder eines Theiles desselben einer relativ grossen Menge bedürfen, die zu ihrer Lösung erforderliche Quantität so beträchtlich ausfallen muss, dass mehrere Spritzen Flüssigkeit unter die Haut eingeführt werden müssen. Man wird dieselben natürlich nicht durch einen und den nämlichen Hautstich eintreiben können; jedenfalls würde bei einem solchen Versuche die Gefahr des Verlustes von activer Flüssigkeit bedeutend vermehrt. Injicirt man nun den Inhalt der verschiedenen Spritzen auch an verschiedenen Körperstellen unter die Haut, so wird dadurch eine relativ sehr grosse Resorptionsfläche erhalten, in Folge dessen auch eine entsprechend grössere Quantität des Giftes auf einmal in den Blutstrom geräth; die Effecte werden daher prompter eintreten und die Lebensgefahr wird erheblich vergrössert werden. Man kann dadurch gewissermaassen eine falsche Anschauung von der Gefährlichkeit eines Giftes erhalten; aber immer bekommt man unter einander wissenschaftlich vergleichbare Resultate, während bei der Einspritzung concentrirterer Solutionen sehr schwankende Zahlen in den Einzelversuchen für die letale Dosis resultiren müssen. Ich bin der festen Ueberzeugung, dass ein grosser Theil der Chloral-Refractäre, welche unter verschiedenen Thierspecies bei subcutaner Chloralinjection constatirt werden und welche auch in meinen älteren Beobachtungen sich zahlreich finden, die fragliche Toleranz nicht gezeigt haben würden, wenn man ihnen das Gift in so sehr diluirter Lösung hypodermatisch beigebracht hätte, dass weder eine Aetzung noch eine stärkere Entzündung dadurch herbeigeführt werden konnte. In der Kröger'schen Versuchsreihe, in welcher mit derartig diluirten Solutionen durchweg gearbeitet wurde, wurden Chloral-Refractäre überhaupt nur einmal beobachtet, offenbar weil eben die ganze Menge des Giftes zur Resorption und zur entfernten Wirkung gelangte. Es ist dies um so auffallender, als die angewandten Versuchsthiere zum

Theil wenigstens ausserordentlich robust waren, trotz alledem aber verhältnissmässig rasch narkotisirt wurden und nach der kleinen Chloraldosis zu Grunde gingen, welche oben bei Vergleichung mit den von Bennett und Crichton Browne angegebenen minimalen letalen Gaben so auffallend niedrig erschien. In der That lassen sich aber diese Versuche mit einander nicht parallelisiren; denn die von Kröger benutzte Lösung von 1 Theil Chloral in 10 Theilen Wasser ist, wenn wir es genau nehmen wollen, in Wirklichkeit von einer ganz anderen Wirkung wie Solutionen von 1 : 3, wie sie bei den antidotarischen Versuchen der englischen Autoren und auch bei meinen früheren Experimenten in Gebrauch gezogen wurden. Ich halte 10procentige Lösungen für die zweckmässigsten, weil man bei stärkerer Dilution allzuviel Volumen bekommt, so dass die Zahl der zu applicirenden Spritzen eine zu unverhältnissmässig grosse im Vergleiche sowohl zu dem geringen Umfange des Versuchsthieres als zu der Zeit, welche zu ihrer Ausführung erforderlich ist, wird. Man sieht bei Kaninchen wenigstens danach niemals intensive locale Entzündung eintreten, obschon sich hier und da kleine Indurationen am Orte der Injection in Folge der kleinen Operation ausbilden, welche jedoch bekanntlich auch nach Subcutaninjection der indifferentesten Lösungen auftreten können. Auch bei Menschen bedingt eine solche Solution, wie dies Dujardin-Beaumetz[1]) richtig angibt, nur ein leichtes Brennen, welches nach kurzer Zeit verschwindet. Ich habe geglaubt, die abweichenden Resultate in Bezug auf die minimale letale Dosis des Chlorals nach subcutaner Einführung von verschieden concentrirten Chloralsolutionen um so mehr hervorheben zu müssen, weil sie mir der Schlüssel zu manchen Widersprüchen zu sein scheint, welche in der Literatur in Bezug auf Chloralwirkung sich finden. So stehen Liouville[2]) und Laborde einander gegenüber in Bezug auf die Frage, ob Chloral vom Magen oder vom Unterhautbindegewebe aus energischer wirke, indem Liouville geradezu unter Betonung der irritativen Action des Chloralhydrats die entfernte Action des letzteren bei Einbringung unter die Haut für geringer erklärt, während Laborde das Gegentheil behauptet. Man kann nun in der That, wenn man mit verschiedenen Lösungen operirt, bald zu dem einen, bald zu dem anderen Ergebnisse gelangen, beide Autoren haben Recht, Liouville für concentrirte, Laborde entschieden für diluirte Chlorallösungen.

1) Bull. gén. de Thérap. 1873. Juill. 30. p. 49.
2) Gaz. méd. de Paris. 1870. 18. p. 244.

Zum Belege für die im Vorhergehenden ausgesprochenen Anschauungen können die beiden folgenden Versuche dienen:

Versuch 1. Ein männliches Kaninchen von 1608 Grm. Schwere erhält um 2 h. 1,2 Grm. Chloralhydrat in 2,5 Grm. destillirtem Wasser gelöst, an 2 Stellen des Rückens subcutan injicirt. Das Thier macht während der Injection heftige Bewegungen, ist nach derselben unruhig und verkriecht sich in eine dunkle Ecke. 2 h. 12 m. Das Maul des Thieres dem Boden genähert. 2 h. 15 m. Der Schlaf ist eingetreten, in welchem das Thier bis 5 h. 30 m. verharrt. Während des Schlafes ist die Sensibilität kaum merklich herabgesetzt. Nach dem Erwachen ist der Gang etwas wankend, das Thier ausserdem träge. Abends gegen 8 Uhr frisst es in normaler Weise und zeigt überhaupt im Verhalten keine bemerkenswerthen Abweichungen. Am folgenden Tage erscheint die Umgegend der beiden Injectionsstellen heiss und empfindlich; das Kaninchen reagirt auf jede Berührung derselben mit heftigen Bewegungen. Am folgenden (3.) Tage erscheint die Partie sehr geschwollen und es entwickelt sich eine ziemlich intensive Zellgewebsentzündung, welche zur Abscedirung führt. Nach drei Wochen, wo die örtlichen Erscheinungen längst geschwunden, das Verhalten des Versuchsthieres vollständig normal und das Körpergewicht 1618 Grm. ist, erhält dasselbe wiederum 1,2 Grm. Chloralhydrat, dieses Mal aber in 12 Grm. Aqua destillata gelöst, an 6 verschiedenen Stellen des Rückens eingespritzt. Die Injection ist 3 h. 49 m. vollendet, das Thier hat dabei vollkommen ruhig auf dem Experimentirtische gesessen und keine Spur von Excitation gezeigt. Schon nach 5 Min. tritt Narkose ein, bei welcher das Thier auf die Seite fällt. 5 h. 10 m. Die Sensibilität des Thieres ist sehr herabgesetzt, doch reagirt dasselbe auf starke Compression der Pfoten mit lautem Geschrei. 6 h. 27 m. Tod.

Versuch 2. Ein sehr starkes männliches Kaninchen von 1980 Grm. Schwere erhält um 2 h. 30 m. 2 Grm. Chloralhydrat in 4 Grm. Wasser gelöst an 4 verschiedenen Stellen des Rückens subcutan injicirt. Excitationsphänomene nicht sehr ausgesprochen. Das Thier läuft, vom Operationstische entfernt, munter umher, kauert sich dann in einer Ecke nieder und fällt um 2 h. 43 m. in Schlaf (Seitenlage). Der Schlaf ist sehr tief, die Respirationszahl, welche bei dem Versuche übrigens nicht regelmässig aufgezeichnet wurde, entschieden vermindert, die Pupille verengt, die Sensibilität der Haut herabgesetzt, so dass Brennen an den Ohren nicht empfunden wird, während Quetschen der Pfoten und des Schwanzes stets Reflexbewegungen an den Extremitäten oder reflectorisches Schreien hervorruft. Um 7 h. 15 m. finde ich das Thier auf die Vorderbeine aufgerichtet, während die Hinterbeine noch ausgestreckt liegen und, wenn das Thier zu Bewegungen angetrieben wird, kurze Strecken in eigenthümlicher Weise nachgeschleppt werden. Sowohl an den Vorder- als an den Hinterextremitäten besteht anscheinend normale Sensibilität der Haut. Gegen 7 h. 30 m. befinden sich auch die Hinterbeine in normaler Stellung, doch bleibt das Versuchsthier noch einige Zeit träge und unsicher in seinen Bewegungen. Von den Einstichsstellen

erscheinen an den folgenden Tagen drei intensiv entzündet, geschwollen, heiss und gehen in Eiterung über, welche erst gegen Schluss der zweiten Woche beendet ist. 23 Tage nach dem ersten Versuche erhält das vollkommen normale, gut genährte Thier um 4 h. 15 m. 1,5 Chloral, dieses Mal mit 15 Grm. destillirtem Wasser verdünnt, an 16 verschiedenen Körperstellen subcutan injicirt. 2 h. 20 m. allmähliche Narkose, die Schnauze des Thieres sinkt wiederholt nach unten, wird dann aber wieder emporgehoben, bis das Thier auf die Seite fällt. Unter steter Abnahme der Respirationen und bei completer Anästhesie erfolgt der Tod um 6 h. 35 m.

Eines Commentars zu diesen Versuchen bedarf es nicht. In dem ersten erzeugt die nämliche Dosis (1,2 Grm.) mehrstündigen Schlaf, der eigentlich niemals einen soporösen Charakter annimmt, mit consecutiven Reizungszuständen an der Injectionsstelle, als das Gift in concentrirter Solution (33 pCt.) unter die Haut des Rückens gebracht wird, während dieselbe bei Verdünnung mit 10 Theilen Wasser dasselbe Kaninchen in Sopor versetzt, der nach Verlauf von circa 3 Stunden in Tod übergeht. Im zweiten Versuche sehen wir ein Kaninchen 2 Grm. Chloralhydrat toleriren und aus einer ziemlich tiefen Narkose nach 5 Stunden die Bahn des Lebens anfangs unsicher, nach kurzer Zeit aber wieder mit der gewohnten Sicherheit betreten, um in den nächsten Tagen verschiedene suppurirende Stellen als Lohn seiner Standhaftigkeit davonzutragen und um schliesslich nach völliger Erholung einer kleineren (1,5 Grm.), aber mit mehr Wasser (1 : 10) verdünnten und auf eine grössere Zahl von Einstichstellen vertheilten Menge des nämlichen Chlorals in wenigen Stunden zu erliegen.

Es kann nach den vielen, sowohl von uns selbst als von anderen Experimentatoren, namentlich von Bennett angestellten Versuchen durchaus keinem Zweifel unterliegen, dass man im Stande ist, bei angemessener Anwendung von Chloralhydrat Kaninchen zu retten, welche mit solchen Dosen Strychnin vergiftet wurden, dass der Tod die unausbleibliche Folge gewesen wäre. Man erhält dieses Resultat bei Anwendung concentrirter und diluirter Lösungen; sowohl in meinen früheren als in den neuerdings in Gemeinschaft mit Herrn Kröger ausgeführten Versuchen ist die Lebensrettung jedesmal erfolgt, wenn die nothwendigen Cautelen nicht vernachlässigt werden. Als Momente, welche sich als auf das günstige Endergebniss modificirend einwirkend bei unseren Experimenten herausgestellt haben, heben wir folgende hervor:

1) Zeit der Application des Antidots. Bennett hat geradezu als Grenze des physiologischen Antagonismus des Strychnins und Chlorals hervorgehoben, dass eine sehr grosse tödtliche

Dosis Strychnin den Tod herbeiführen könne, ehe das Chloral Zeit gehabt habe, seine hypnotische Wirkung zu äussern. Diese Möglichkeit liegt von vorn herein so nahe, dass ich bei meinen ersten Versuchen, ohne mich direct von der Tödtlichkeit colossaler Strychninmengen bei später Anwendung des Chlorals durch einen Versuch zu überzeugen, ein Verfahren einschlug, durch welches einer derartigen Eventualität überall vorgebeugt wurde. Diese Methode, die ich überhaupt bei antidotarischen Versuchen für zweckmässig halte, wenn es sich um die Bekämpfung sehr rasch wirkender Gifte handelt und welche auch bei den Kröger'schen Versuchen über den Werth des Chloralhydrats bei Strychninvergiftung durchgängig in Gebrauch gezogen wurde, besteht darin, dass zuerst die Hälfte des Antidots, dann das Gift und dann die andere Hälfte des Antidots beigebracht wird. Bei den Versuchen mit Chlorallösungen von 1 : 10 musste dies Verfahren Anwendung finden, schon aus dem einfachen Grunde, weil die Zahl der Einspritzungen oft eine so grosse ist, dass die zu ihrer Anwendung nöthige Zeit die Gefahren wesentlich vergrössern würde, selbst wenn wir mehrere gefüllte Injectionsspritzen zur Hand haben. F. A. Falck gibt in seiner Arbeit über Strychnin[1]) als mittlere Dauer des Intervalls zwischen Einführung von Strychnin bei Kaninchen bis zum Eintritt des ersten Tetanusanfalles 9 Minuten an, als die des tetanischen Stadiums 3 Minuten und endlich als die des Stadiums des Scheintodes 1/2 Minute, wobei er gleichzeitig als Schwankungen für das Prodromalstadium 1 1/8—27 3/4 Minuten; für das zweite Stadium 3/4 — 15 3/4 Minuten und für das Stadium des Scheintodes 1/4—1 Minute anführt. Gibt man nun bei bereits eingetretenem Tetanus das Antidot, so wird man in den meisten Fällen, zumal da die Manipulation des Thieres das raschere Auftreten von Tetanus zur Folge haben wird, das Chloral zu spät geben, weil man, selbst, wenn dasselbe in diluirter Solution gegeben wird, ausgeprägte hypnotische Erscheinungen erst in 5 Minuten erhält. Prüft man die 18 Versuche von Falck, auf welche die oben erhaltenen Mittelzahlen gegründet sind, so wird man jenes Maximum von 15 3/4 Minuten nur bei einem einzigen mit einer minimen letalen Dose angestellten Versuche finden. Lässt man diesen Versuch, der, wie ich nach meinen viel zahlreicheren Experimenten mit Strychnin mit Sicherheit behaupten kann, zu den höchst seltenen Ausnahmen gehört und daher für eine Durchschnittsbestimmung aus einer kleineren Versuchsreihe absolut nicht passt, ausser Acht, so stellt sich natür-

1) Vierteljahrschr. f. ger. Med. 1874. Juli. S. 53.

lich die mittlere Dauer der übrigen Versuche bedeutend niedriger, nämlich auf 2 Minuten und 17 Secunden. Von Falck's 17 Versuchen wird diese mittlere Dauer des tetanischen Stadiums überhaupt nur in 4 überschritten und auch hier ist der Zeitraum nur einmal länger als 5 Minuten; in Wirklichkeit fällt also bei der Majorität der Versuche das Ende der tetanischen Periode auf 1—2 Minuten. Somit ist das tetanische Studium bei Strychninapplication unter die Haut in der Regel nur halb so lang wie die zur Entwicklung des Chloralschlafes bei subcutaner Injection nothwendige Zeit. Allerdings wird möglicherweise eine partielle Wirkung des Chloralhydrats, namentlich wenn die Application in verdünnter Lösung geschieht, sich früher einstellen; aber die daraus etwa abzuleitende günstige Wirkung wird paralysirt durch die mit der Injection nothwendig verbundene mehrmalige Berührung des Körpers. Wir erwähnten oben die Angabe von Rajewski, wonach man Thiere retten kann, wenn man im Anfange, bis das Chloralhydrat resorbirt ist, künstliche Respiration unterhält. Sind die Krämpfe aber wirklich einmal ausgebrochen, so wird man mit dieser von Rajewski angegebenen Maassregel auch wohl in den meisten Fällen zu spät kommen. Wir haben überhaupt bei den hier in Frage stehenden Versuchen uns der artificiellen Athmung nicht bedient, theils um die Versuche nicht unnöthig zu compliciren, theils weil gerade dieses Verfahren, das ja für sich als Rettungsmittel bei Strychnismus empfohlen ist, in Bezug auf seinen therapeutischen Werth der verschiedensten Beurtheilung unterliegt, theils endlich, weil wir uns überzeugten, dass bei dem oben angegebenen Verfahren, einen Theil der Chloralsolution vor der Application des Strychnins zu injiciren, eine weitere Behandlung, worin sie auch bestehen mag, überflüssig wird. Wollte man das Chloralhydrat erst nach dem Strychnin einbringen und zwar entweder sofort oder nach dem Auftreten einzelner prämonitorischer Symptome, so würde man vielleicht, im Falle die gegebene Strychninmenge die letale Minimalgabe nur sehr wenig überschritt, dem Versuchsthiere das Leben retten, ganz gewiss aber nicht, wenn eine erheblichere Quantität, etwa die doppelte Dosis letalis minima, in Anwendung gebracht worden wäre. Die Dauer des Stadium prodromorum bei strychninisirten Kaninchen ist von der Menge des eingeführten Strychnins im hohen Grade abhängig, so dass man von einer Berechnung der mittleren Dauer derselben bei Anwendung verschiedener Dosen Strychnin, wie dies von Falck jun. geschehen, besser Abstand nimmt. Bei einer Dosis minima letalis wird es nach unserer Erfahrung in der Regel länger als 5 Minuten dauern, ehe

der Tetanus eintritt, und man würde hier also hinlänglich Zeit haben, um die nothwendige Chloralmenge einzuführen, aber man muss auch hier im Auge behalten, dass bei dieser Injection der unumgänglich nöthige öftere Contact des Thieres das Prodromalstadium wesentlich abkürzen kann. Tritt dann der Krampf auf, ehe die genügende Chloralmenge zur Resorption gelangt ist, so ist ein ungünstiger Ausgang sehr wahrscheinlich. Benutzt man eine höhere Dosis Strychnin als die minimal letale, so kann an sich schon das Stadium prodromorum kürzer als 5 Minuten sein, wodurch die Chancen natürlich noch weit ungünstiger werden; hier kann es sogar geschehen, dass, wenn man bei den antidotarischen Versuchen vor der Einführung des Strychnins eine nur kleine Menge Chloral hypodermatisch injicirt, um erst später den Rest subcutan zu administriren, der Tod des Versuchsthieres eintritt. Dieses Factum, zum Belege dessen wir den folgenden Parallelversuch mittheilen, ist gewiss der sprechendste Beweis für die Zweckmässigkeit des von uns befolgten Verfahrens.

Versuch 3. (K.)

Ein graues Kaninchen von 1600 Grm. Schwere bekommt subcutan um

2 h 23 m 4 Dcgrm. Chloral (1:10).
2 h 25 m 2,25 Mgrm. Strychnin (doppelt tödtliche Dosis).
2 h 26 m 4 Dcgrm. Chloral (1:10). Das Thier hat
2 h 30 m 20 Respir. in 1/4 Minute.
2 h 35 m 15 „ „ „ „

Das Thier schläft ein, ohne einen Krampfanfall zu bekommen.

2 h 50 m leichter tetanoider Anfall von 20 Sec. Dauer.
2 h 53 m Resp. 17.
3 h — m Resp. 13.
4 h 5 m Resp. 12.
5 h 45 m leichte Zuckung.
5 h 46 m Resp. 10.
6 h 3 m leichte Zuckung.
7 h 9 m 2. tetanischer Anfall von 73 Sec. Dauer; gleich darauf
7 h 10 m Resp. 13.
8 h — m leichtes Zucken.
8 h 10 m Resp. 10.
9 h — m Das Thier richtet den Kopf auf und läuft

Versuch 4. (K.)

Ein schwarzes Kaninchen von demselben Gewicht (1600 Grm.) bekommt um

2 h 43 m 2 Dcgrm. Chloral (1:10).
2 h 45 m 2,25 Mgrm. Strychnin (doppelt letale Dosis).
2 h 46 m 2 Dcgrm. Chloral (1:10).
2 h 47 m Anfall von Tetanus von 25 Sec. Dauer.
2 h 48 m 2. tetanischer Anfall von grosser Intensität und 63 Sec. Dauer.

Nach dem Anfalle ist das Versuchsthier todt.

Section am folgenden Tage: Lungen bei Eröffnung des Thorax kaum collabirend, bis auf einzelne Stellen Hilus dunkel, beim Einschnitt kaum knisternd; stark dunkles Blut auf der Schnittfläche; einzeln herausgeschnittene Stücke schwimmen auf dem Wasser, während die ganze Lunge zu Boden sinkt. Rechter Vorhof und Ventrikel mit klumpigen schwarzen Coagula wie ausgegossen, auch im linken Vorhof Blutcoagula weniger im linken Ventrikel; Herz-

9 h 30 m schüchtern im Zimmer umher.

muskel schlaff. Leber sehr dunkel gefärbt, auch aus den Schnittflächen fliesst dunkles Blut. Nieren sehr blutreich. Blutgefässe der Dura und Pia stark hyperämisch; Gehirn beim Durchschnitt verhältnissmässig viele und grosse Blutpunkte zeigend.

2) Dosis des Chlorals. Die beiden eben mitgetheilten Versuche haben hier eine Stelle gefunden, nicht allein zur Rechtfertigung des von uns eingeschlagenen Verfahrens, sondern auch um zu zeigen, dass kleine Dosen Chloral, welche höchstens eine sedative, nicht aber eine eigentlich hypnotische Action äussern, zur Rettung von Kaninchen, welche eine erhebliche tödtliche Dosis Strychnin erhalten haben, nicht geeignet sind. Diese Erfahrung haben wir wiederholt gemacht und es kann als das Endergebniss aller unserer Versuche bezeichnet werden, dass, um den in Rede stehenden Zweck zu erreichen, stets Dosen erforderlich sind, welche das Versuchsthier rasch in einen tiefen Schlaf versetzen. Dieser Chloralschlaf muss tief sein, d. h. das Thier darf nicht in einem blossen Betäubungszustande sich befinden, aus welchem es durch äussere Eindrücke auf eine oder mehrere Minuten zum Bewusstsein zurückgebracht werden kann. Die Einwirkung des Chlorals auf das betreffende Versuchsthier braucht aber nicht eine so hochgradige zu sein, dass dadurch complete Anästhesie hervorgerufen wird; der günstige Effect wird dadurch nicht verhindert, dass die Hautsensibilität in mehr oder minder herabgesetzter Weise fortbesteht, so dass zum Beispiel Brennen der Ohren eine normale oder selbst gesteigerte Reflexbewegung auslöst. Noch viel weniger braucht die Sensibilität dergestalt herunter zu sein, dass das Thier auf Compression der Pfoten oder des Schwanzes nicht mehr in irgend einer Weise reagirt. Wollte man daraus, dass bei nicht ausreichend hypnotischen Gaben Chloralhydrat ungünstige Resultate erhalten werden, den Schluss ziehen, man müsse sehr hohe, der tödtlichen nahe Gaben oder selbst die Dosis letalis in Anwendung bringen, so würde man dadurch entschieden einen Irrweg betreten. Wir haben in dem oben mitgetheilten Versuche No. 3 gesehen, dass bei Gebrauch einer zur Lebensrettung geeigneten mittleren Dosis Chloralhydrat keineswegs alle Krämpfe verschwinden, dass vielmehr nicht allein im Beginne des Schlafes, wo derselbe noch nicht sehr tief zu sein braucht, sondern auch später im tiefen Chloralschlafe wirkliche Anfälle von Tetanus eintreten können. In diesen liegt gewiss eine Lebensgefahr bei sehr hohen Dosen Strychnin, freilich wohl nicht eine solche,

wie man von vornherein anzunehmen geneigt ist, denn wir haben bei den neueren Versuchen mit diluirten Chlorallösungen niemals einen Todesfall durch und im Tetanus während des Verlaufes eines tiefen Chloralschlafes beobachtet. In Wirklichkeit sind die tetanischen Paroxysmen im Chloralschlaf zwar geeignet, den Experimentator in Besorgniss und Angst zu versetzen, aber wenigstens durchgängig werden sie günstig verlaufen und nur ausnahmsweise dürften sie direct den Tod herbeiführen. Aber man möchte sich doch gern überall vor einer solchen Eventualität sichern und in dieser Beziehung drängt sich uns die Frage auf, ob wir nicht im Stande seien, durch Erhöhung der Dosis bis an die Grenze der letalen dem Auftreten von Krampfanfällen vollständig vorzubeugen? Wir müssen leider auf Grundlage von Versuchen diese Frage negativ beantworten und wir halten es deshalb für doppelt verfehlt, Chloraldosen in Anwendung zu ziehen, welche mit Bestimmtheit Anästhesie herbeiführen. Es ist unsere, auf vielen Erfahrungen beruhende Ueberzeugung, dass, sobald beim Kaninchen Anästhesie durch eine grosse Dosis Chloral eingetreten ist, bei demselben auch Lebensgefahr besteht und wir stimmen in dieser Beziehung, wenigstens was die erwähnte Thierspecies angeht, vollkommen mit den neuesten Untersuchungen von Tizzoni und Fogliato[1]) überein. Erhöht man die Dosis des Chloralhydrats geradezu auf die minimal letale, so tritt der Tod ein und zwar als Folge des Chlorals unter den Erscheinungen der Chloralvergiftung bei Lebzeiten und post mortem. Die Belege für die vorgetragenen Facta geben folgende Versuche:

Versuch 5. (K.)

Ein graues Kaninchen von 1750 Grm. Schwere erhält um

2 h — m 6 Dcgrm. Chloral (1 : 10).
2 h 5 m 2,25 Mgrm. Strychninum nitr.
2 h 8 m 6 Dcgrm. Chloral (1 : 10).
2 h 10 m Schlaf. Das Thier bekommt hierauf
2 h 15 m einen tetanischen Anfall von 36 Sec. Dauer.
2 h 22 m Resp. 13 in 1/4 Minute.
2 h 30 m Resp. 8.
3 h 20 m Resp. 8, auf welcher Höhe die Athemzahl sich mehrere Stunden hält.

Versuch 6. (K.)

Ein schwarzes Kaninchen von 1700 Grm. Schwere erhält um

2 h 11 m 4 Dcgrm. Chloralhydrat (1 : 10).
2 h 14 m 2,25 Mgrm. Strychninum nitr.
2 h 20 m weitere 4 Dcgrm. Chloralhydrat.
2 h 24 m Das Thier schläft.
2 h 25 m leichte Zuckung.
2 h 26 m Resp. 18 in 1/4 Minute.
2 h 31 m Tetanischer Anfall von 25 Sec. Dauer.
2 h 33 m 2. tetanischer Anfall von 20 Sec. Dauer.

1) Rivista clinica di Bologna. 1875. 12. p. 353.

7 h 15 m Resp. 9.
9 h — m Resp. 10.
10 h 5 m Resp. 11. Das Thier schläft noch immer und läuft am anderen Morgen munter im Zimmer umher.

2 h 34 m Resp. 22.
2 h 37 m Resp. 15.
2 h 40 m 3. Anfall, der jedoch schon in 3 Sec. vorübergeht.
2 h 15 m Resp. 17.
3 h 30 m Resp. 13.
4 h 20 m Resp. 12.
5 h 15 m Resp. 14.
5 h 30 m Resp. 19.
5 h 50 m Resp. 22.
7 h 45 m Resp. 30.
8 h 30 m Das Thier kommt wieder zu sich und läuft um
9 h — m munter umher.

Diese beiden Versuche zeigen deutlich, dass selbst 12 Dcgrm. Chloral bei einem 1700 Grm. schweren Kaninchen nicht völlig das Auftreten tetanischer Krämpfe beseitigen (Versuch 5), obschon allerdings nur ein Anfall eintritt, jedoch intensiv und von verhältnissmässig langer Dauer, während bei einem gleich starken Thiere nach Gebrauch von 8 Dcgrm. Chloral zwar 3 Anfälle, von denen jeder einzelne kürzer als im Parallelversuche und der letzte nur ganz rudimentär ist, sich einstellen (Versuch 5). Das Thier, welches die kleine Chloralgabe erhielt, erholte sich mindestens 1—2 Stunden eher aus der Narkose als das mit der grossen Chloralgabe gerettete.

Die Unzulässigkeit einer wirklich letalen Chloralgabe als Rettungsmittel strychninisirter Kaninchen beweist das folgende Experiment:

Versuch 7. (K.) Ein Albinokaninchen von 1500 Grm. Schwere erhält um 2 h. 25 m. 7 Dcgrm. Chloralhydrat (1 : 10), darauf um 2 h. 30 m. 2,25 Mgrm. Strychnin und um 2 h. 35 m. weitere 7 Dcgrm. Chloralhydrat in der oben bemerkten Dilution. Das Thier schläft rasch ein und hat um 2 h. 43 m. 10 Resp. Zu einem tetanischen Paroxysmus kommt es nicht, dagegen erfolgt um 3 h. 5 m. reichliche Salivation. Um 3 h. 10 m. ist die Respiration auf 7 gesunken; von da ab verlangsamt sich dieselbe in raschem Abfalle bis 3 h. 25 m., wo sie gänzlich still steht, während die Herztöne noch einige Secunden deutlich, obschon schwach und im unregelmässigen Tempo, wahrgenommen werden können.

Bei der sofort nach dem Tode angestellten Section erscheint das Herz in allen seinen Höhlen mit dunklem Blute gefüllt; bei Berührung mit dem Scalpellheft treten sowohl an den Vorhöfen wie an den Ventrikeln deutliche Contractionen ein, welche noch 4 Minuten anhalten. Die Lunge ist blutreich, beim Einschnitte knisternd und beim Druck viel blutigen Schaum auf der Schnittfläche hervortreten lassend, teigig anzufühlen, an den Rändern emphysematös. Leber ziemlich blutreich; Nieren sehr hyperämisch, doch ist auf dem Schnitt Blutaustritt nicht nachweisbar.

Blase stark gefüllt, bluthaltigen, stark sedimentirenden Urin einschliessend. Gehirnhäute und Gehirn ziemlich blutleer, auf Schnitten durch die Hirnsubstanz keine Blutpunkte; Seitenventrikel sehr blass, Tela choroidea kaum röthlich gefärbt.

3) Menge des eingeführten Strychnins. Wenn wir in Versuch 7 einen Fall vorgeführt haben, wo die Behandlung einer Vergiftung mit annähernd der doppelten Dosis letalis minima Strychninnitrat mittelst einer letalen Dosis Chloralhydrat im Wesentlichen das Bild einer Chloralvergiftung erzeugte, welche, ohne von Convulsionen unterbrochen zu werden, mit dem Tode endigt, so sind uns andererseits auch Fälle vorgekommen, in denen die gemeinsame Verabreichung letaler Dosen Strychninnitrat und Chloralhydrat ein gemischtes Bild des Chloralismus und Strychnismus erzeugte. Das Ausbleiben von Convulsionen bei der Chloralbehandlung kommt nach unseren Erfahrungen am häufigsten vor, wenn die Dosis letalis des Strychnins nicht allzu sehr überschritten wird, oder wenn man ein verhältnissmässig langes Intervall zwischen der Einführung der ersten Portion des Chlorals und der Injection des Strychnins vergehen lässt. Für die minimale letale Dosis Strychnin ist es uns eigentlich nur ausnahmsweise vorgekommen, dass wir bei Anwendung einer auch für die Neutralisation höherer Gaben ausreichenden Quantität Chloralhydrat einen wirklichen tetanischen Anfall beobachten konnten. Bisweilen kamen statt tonischer Krämpfe klonische zur Erscheinung; in der Regel verschlief das Thier so zu sagen die Strychninvergiftung wie in den folgenden beiden Experimenten:

Versuch 8. (K.) Ein 1650 Grm. schweres graues Kaninchen erhält um 2 h. 38 m. 0,75 Mgrm. Strychnin, nachdem zuvor 3 Dcgrm. Chloralhydrat in wässriger Lösung (1 : 10) beigebracht waren, darauf 2 h. 40 m. 0,4 Dcgrm. Chloral. 2 h. 45 m. R. 20. 2 h. 50 m. R. 17. Das Thier fällt ohne Krampf um und schläft. Um 2 h. 55 m. und um 3 h. 10 m. werden 10 Resp. gezählt. Um 4 h. 25 m. richtet das Thier den Kopf auf. 4 h. 30 m. R. 15. 6 h. Das Thier ist vollkommen munter.

Versuch 9. Ein schlecht genährtes Kaninchen von 1275 Grm. Schwere bekommt um 2 h. subcutan eine Lösung von 1,5 Mgrm. Strychninum nitricum mit Brucin verunreinigt, nachdem es zuvor eine concentrirte wässrige Solution von 6 Dcgrm. Chloralhydrat in gleicher Weise applicirt erhalten hatte; hierauf werden noch 6 Dcgrm. Chloral (1 : 3) subcutan injicirt. 2 h. 15 m. fällt das anfangs unruhige Thier auf die Seite und verharrt im normalen Chloralschlafe bei offenbar verlangsamter Respiration und bei erhaltener Hautsensibilität bis 4 h. 17 m., wo es den Kopf zu erheben sucht. Um 4 h. 33 m. sitzt es auf den Vorderbeinen. 4 h. 55 m. Die Hinterbeine haben ihre normale Lage wieder ange-

nommen. Das Versuchsthier bleibt noch etwa ½ Stunde sehr träge. In den folgenden Tagen bildet sich Entzündung der Einstichsstellen mit Abscedirung aus.

Einen Beleg für die Persistenz krampfhafter Erscheinungen bei Chloralbehandlung von Kaninchen, welche mit einer die minimal tödtliche Gabe nicht erheblich überschreitenden Dosis Strychnin vergiftet wurden, gibt das folgende Experiment:

Versuch 10. (K.) Ein graues Kaninchen von 1760 Grm. Schwere bekommt um 4 h. 15 m. 3 Dcgrm. Chloral, gleich darauf 1,25 Mgrm. Strychninum nitricum und hierauf weitere 5 Dcgrm. Chloral (1 : 10). 4 h. 30 m. tetanischer Anfall, eben angedeutet, etwa 2 Secunden während. 4 h. 32 m. 2. tetanischer Anfall von 15 Secunden Dauer. 4 h. 37 m. 3., 17 Secunden währender Anfall. 4 h. 40 m. 4. Anfall von 2 Secunden Dauer. 4 h. 41 m. tetanische Streckung. 4 h. 42 m. leichte Zuckung. Das Versuchsthier schläft jetzt ruhig bis 6 Uhr, wo es sich aufrichtet. 6 h. 20 m. läuft dasselbe umher, doch schleppt es die Hinterextremität immer noch nach. Complete Genesung. (Dieser Versuch beweist auch gleichzeitig die Zweckmässigkeit des in der Regel von uns angewendeten Verfahrens, mindestens die Hälfte der zur Lebensrettung nothwendigen Chloraldosis vor der Einbringung des Strychnins zu injiciren.)

Führt man grössere Strychninmengen ein, so kommt es freilich wohl zu einer Milderung des Krampfes; manchmal ist derselbe auch hier mehr klonisch als tonisch oder die tetanischen Anfälle bleiben im hohen Grade rudimentär. In einzelnen Fällen tritt dagegen der Tetanus mit erschreckender Heftigkeit auf, so intensiv und von einer solchen Dauer, dass jeder mit Strychninversuchen bei Kaninchen Vertraute einen tödtlichen Ausgang von vornherein erwarten sollte und nichtsdestoweniger erfolgt Erholung aus dem Anfalle und nicht selten complete Wiederherstellung des Versuchsthieres. Es bedarf wohl keines weitläufigen Beweises, um darzuthun, dass mit der Steigerung der Dosis die Gefahr des Strychnismus auch bei Chloralbehandlung wächst; derartige Anfälle von erschreckender Intensität sind namentlich bei sehr hohen Strychninmengen zu beobachten, z. B. bei der 4—5fachen minimal tödtlichen Gabe, wo die Lebensrettung noch gelingt oder bei noch höheren Dosen, wo wir mit Chloralhydrat das Leben nicht zu retten vermögen. Es gibt in der That eine Grenze für den Werth dieses Mittels und diese rührt offenbar davon her, dass die Wirkung des injicirten Chlorals nicht so lange vorhält, bis die eingeführte Strychninmenge durch Elimination oder Destruction wirkungsunfähig gemacht ist. Es treten dann, nachdem der Schlaf cessirt oder doch sehr wenig tief geworden, Convulsionen ein, gegen welche allerdings eine erneute Zufuhr von

Chloral sich hülfreich erweist; aber leider ist man ausser Stande, diese Darreichung des Chlorals in infinitum fortzusetzen, weil sonst unvermeidlich eine intensive Chloralvergiftung mit tödtlichem Ausgange erzeugt wird. Die an sich schon tief gesunkene Respirationszahl erfährt noch eine weitere Verminderung; gleichzeitig wird das Athmen immer seichter und insufficienter; es entwickelt sich, selbst wenn man die Thiere mit Watte einhüllt, eine Ausscheidung von Flüssigkeit in den Bronchien und Lungenvesikeln und das Thier schlummert schliesslich sanft in die Ewigkeit hinüber. Ueberlässt man aber ein Kaninchen, welchem eine so zu sagen colossale Menge Strychnin subcutan injicirt wurde, wenn dasselbe aus der Chloralnarkose erwacht und hierauf in Tetanus verfällt, ohne Weiteres seinem Schicksale, ohne dasselbe in einen weiteren, voraussichtlich tödtlich endenden Chloralschlaf zu versenken: so bekommt man ein eigenthümliches Bild von Prostration und gesteigerter Reflexerregbarkeit, in welcher manchmal erst nach mehreren Stunden der Tod durch Erschöpfung eintritt. Man kann auf diese Weise die beim Strychnismus ausnahmsweise vorkommende zweite Todesart, den Erschöpfungstod, experimentell darstellen.

Gerade diese Vergiftungen mit colossalen Strychninmengen sind, wenn sie auch letal verlaufen, der prägnanteste Beweis für den antidotarischen Werth des Chloralhydrats bei Strychnismus. Wir haben oben angegeben, dass in den Versuchen, welche mit chemisch reinem Strychninnitrát angestellt wurden, die hypodermatische Injection von einer 0,6—0,7 Mgrm. Strychnin per Kilo entsprechenden Menge von Strychninum nitricum den Tod in durchschnittlich 10—12 Minuten herbeiführt. Bei Dosen, welche das Zehnfache davon betragen, würden wir erwarten dürfen, dass das Versuchsthier vielleicht schon vor einer Minute, gewiss aber zwischen 1 und 5 Minuten seine Laufbahn beschliesst. Nun sehen wir aber bei Experimenten, wo die zehnfach tödtliche Menge Strychnin subcutan applicirt wurde, unter dem Einflusse der Chloralbehandlung das Versuchsthier noch viele Stunden leben, in einem Falle mindestens 18 Stunden.

Versuch 11. (K.) Ein grauer Lapin von 1900 Grm. Schwere bekommt 2 h. 45 m. 4 Dcgrm. Chloral, darauf 1 Cgrm. Strychninum nitricum und bis 3 h. 3 m. weitere 4 Dcgrm. Chloralhydrat (1 : 10). 3 h. 4 m. tetanischer Anfall, welcher 93 Secunden anhält; nach demselben, um 3 h. 7 m. beträgt die Zahl der Resp. in $1/4$ Minute 18, um 3 h. 12 m. 12 und um 3 h. 25 m. 10. 3 h. 50 m. erfolgt auf Berührung eine sehr starke Zuckung, 5 h. 30 m. Resp. 9. 5 h. 45 m. tritt ein zweiter sehr intensiver tetanischer Anfall von 42 Secunden Dauer ein. 5 h. 50 m. Resp. 8. 6 h. 15 m. zuckt das Thier wiederum auf eine

leichte Berührung der Haut. 6 h. 25 m. Resp. 6. 6 h. 30 m. leichte Zuckung. 7 h. 55 m. Das Thier fängt an wach zu werden und es tritt ein dritter tetanischer Anfall von 7 Secunden Dauer ein; nach demselben zeigt das Kaninchen eine auffallende Steigerung der Reflexerregbarkeit, so dass die leiseste Berührung ein gleichsam elektrisches Zusammenfahren des ganzen Thieres hervorbringt. Es bekommt daher 7 h. 56 m. noch 2 Dcgrm. Chloral, wonach es wieder einschläft, ohne dass die Respirationsfrequenz in den nächsten 5 Minuten eine Abnahme erfährt. Die Beobachtung wurde nun bis 10 h. unterbrochen, wo ich das Thier noch im Schlaf, aber mit erstaunlich gesteigerter Reflexerregbarkeit finde. Auch nur leise Berührungen rufen rasche Ausstreckung der Extremitäten jedoch keinen eigentlichen Tetanus hervor. Die Respiration beträgt 17—18 in der Minute. Unter solchen Verhältnissen wird von weiterer Injection von Chloral abstrahirt. Am folgenden Morgen um 6 h. 30 m. besteht noch der nämliche Zustand extremer Reizbarkeit; Resp. 4. 7 h. Tod des Thieres. Section (am Nachmittage): Lungen beim Eröffnen des Brustkorbes nicht collabirend, durchweg dunkel gefärbt, teigig anzufühlen, kaum knisternd beim Einschnitt; auf der Schnittfläche tritt bei Druck dunkles Blut hervor. Im Herzen dunkles Blut, besonders im rechten Vorhof; Herzmuskel schlaff. Leber dunkelroth. Nieren sehr blutreich. Gefässe der Dura und Pia stark mit Blut gefüllt; auf Durchschnitten des Gehirns viele kleine Blutpunkte auftretend. Urinblase gefüllt.

Es ist verhältnissmässig schwierig, die Menge Strychnin anzugeben, welche beim Kaninchen dadurch unschädlich gemacht werden könne, dass man dasselbe in einen tiefen Chloralschlaf versetzt. In einer erst nach der Ausführung der Kröger'schen Versuche mir bekannt gewordenen antidotarischen Studie von Amagat[1]), welche mit ziemlich reinem Strychnin angestellt worden zu sein scheint, wird ein Fall mitgetheilt, wo ein Kaninchen die zehnfache letale Dosis überstand. Ich zweifle nicht an der Richtigkeit der Thatsache, aber es ist dies jedenfalls nur ein Ausnahmefall, der nicht in Betracht gezogen werden kann. Sicher aber ist es auch bei Kaninchen möglich, mit der durch das Gegengift zu bewältigenden Strychnindosis höher zu steigen, als dies z. B. Bennett in seinen Versuchen gethan hat und es ist nach Ausweis der Kröger'schen Experimente die Rettung von Kaninchen, welche mit der fünf- bis sechsfachen letalen Dosis Strychnin vergiftet wurden, unter einfacher Chloralbehandlung constant. Die auf die Bestimmung der Grenze des Werthes der Chloralbehandlung bezüglichen Versuche Kröger's lasse ich hier folgen.

Versuch 12. (K.) Einem 2000 Grm. schweren schwarzen Kaninchen werden um 2 h. 43 m. 3 Dcgrm. Chloral (1 : 10), gleich darauf 6 Mgrm. Strychninum nitricum und hierauf bis 2 h. 50 m. weitere 3 Dcgrm.

1) Journ. de Thérap. 1875. No. 3, 6, 8, 12.

Chloralhydrat subcutan injicirt. In dem sich daraus entwickelnden Schlafe bekam das Versuchsthier um 3 h. einen tetanischen Anfall von 4 Secunden Dauer, um 3 h. 2 m. einen zweiten Anfall von 20 Secunden Dauer, welchem um 3 h. 4 m. ein dritter, der 33 Secunden währte, folgte. Ein vierter Anfall, 23 Secunden während, trat um 3 h. 10 m. ein, dann um 3 h. 17 m. ein fünfter, in welchem das Thier nicht weniger als 19 Secunden verharrte. Trotz alledem kam es wiederum nach demselben zu regelmässiger Respiration und erst drei Stunden später, um 6 h. 20 m. erfolgte ein sechster tetanischer Anfall von 53 Secunden Dauer. Da das Thier sich wieder zu ermuntern schien, und eine weitere Wirkung des Chlorals wegen der ohnehin etwas kleinen Dosis nicht zu erwarten war, wurden gleich nach dem sechsten Tetanus nochmals 3 Dcgrm. Chloralhydrat subcutan injicirt. Das Versuchsthier schlief hierauf ohne weitere Zufälle fort bis 8 h., wo es sich wieder aufrichtete. Um 8 h. 30 m. läuft es im Zimmer umher, die Hinterbeine noch etwas unbeholfen gebrauchend.

Versuch 13. (K.) Lapin von 3000 Grm. 2 h. 18 m. Einspritzung von 1 Cgrm. Strychnin, nachdem zuvor 72 Cgrm. Chloralhydrat subcutan injicirt waren. Um 2 h. 33 m. bekommt das Thier einen tetanischen Anfall, der 15 Secunden währt und nach welchem das dabei niedergestürzte Kaninchen sich wieder aufrichtet und seine aufrechte Position beibehält. 2 h. 35 m. werden 17 Resp. gezählt. 2 h. 44 m. zweiter tetanischer Anfall von 30 Secunden Dauer, nach welchem das Thier auf der Seite liegen bleibt. 2 h. 45 m. R. 22. 2 h. 50 m. R. 14. 3 h. R. 12. Um 3 h. 29 m. wird eine leichte Zuckung notirt. 3 h. 33 m. Resp. 11. 3 h. 35 m. dritter tetanischer Anfall von 40 Secunden Dauer, worauf die Resp. sich auf 21 hebt. 3 h. 37 m. weitere subcutane Injection von 18 Cgrm. Chloralhydrat. 3 h. 50 m. Resp. 11. 4 h. 10 m. Resp. 10. 4 h. 28 m. vierter tetanischer Anfall, 40 Secunden während, worauf die Respirationszahl auf 14 hinaufsteigt, um schon 4 h. 32 m. auf 12 und 4 h. 40 m. auf 10 zu fallen. Von da ab steigt sie wieder allmählich bis 5 h. 20 m. auf 17. Um 5 h. 25 m. erfolgt ein fünfter, ausserordentlich intensiver tetanischer Anfall, welcher erst nach 90 Secunden beendigt ist. Auf eine kurz nach dem Ende des Tetanus geschehene Berührung des Thieres reagirt dasselbe mit keuchendem Athem und entsetzlichem Geschrei. Um 5 h. 32 m. tritt ein sechster Anfall von Tetanus auf, der in 15 Secunden vorüber ist und nach welchem die Respiration auf 20 steigt. Wegen des kurzen Intervalls zwischen dem fünften und sechsten Anfalle wird bei der relativ hohen Respiration des Thieres demselben aufs Neue Chloralhydrat und zwar 36 Cgrm. eingespritzt. 6 h. 5 m. Resp. 10. 7 h. Das Kaninchen richtet den Kopf auf. 7 h. 30 m. Resp. 13. 7 h. 45 m. läuft das Versuchsthier in der Stube umher, die Hinterbeine sehr nachschleppend. Am folgenden Morgen ist es vollständig munter. An den Injectionsstellen entwickelt sich eine schmerzhafte Induration; zur Abscessbildung kommt es jedoch nicht.

Ich theile, um die Versuche dieser Art abzuschliessen, noch den folgenden an dieser Stelle mit:

Versuch 14. Ein weisses Kaninchen von 1760 Grm. Schwere erhält um 3 h. 37 m. 3 Dcgrm. Chloral, hierauf um 3 h. 40 m. 2,25 Mgrm. Strychninnitrat und sofort darauf 3 weitere Dcgrm. Chloral. 3 h. 48 m. erster tetanischer Anfall von 15 Secunden Dauer. 3 h. 50 m. zweiter Anfall von 10 Secunden Dauer. 3 h. 52 m. dritter Paroxysmus, welcher erst in 26 Secunden vorüber ist. Nach dem Anfalle beträgt die Zahl der Respiration 40 in der Secunde. 3 h. 58 m. neue Krämpfe von 30 Secunden Dauer. 4 h. Resp. 25. 4 h. 5 m. Resp. 20. 4 h. 15 m. R. 15. 4 h. 25 m. Resp. 13. 5 h. 30 m. Resp. 12. Um 5 h. 42 m. tritt zum fünften Male tetanischer Krampf ein und zwar dieses Mal von 77 Secunden Dauer, so dass es gerathen erscheint, nochmals 2 Dcgrm. Chloral hypodermatisch in Anwendung zu bringen. Die Zahl der Respiration ist nach diesem Krampfanfalle wieder gestiegen und beträgt um 5 h. 45 m. 15, um 6 h. 13, um 6 h. 25 m. 11 und um 7 h. 10. Um 7 h. 15 m. wird gesteigerte Reflexerregbarkeit an dem Versuchsthiere constatirt, welches um 7 h. 55 m. den Kopf erhebt und ohne weitere Strychninerscheinungen zu zeigen, in kurzer Zeit auf die Beine kommt, so dass es schon um 8 h. 15 m. umherläuft.

Man wird aus den mitgetheilten Experimenten den Schluss nicht gewagt finden, dass wir in dem Chloralhydrat ein Mittel besitzen, welches bei zweckmässiger Anwendung das Leben von Kaninchen zu retten vermag, die mit unter gewöhnlichen Umständen tödtlichen und die kleinste tödtliche Dosis um ein Vielfaches übersteigenden Mengen Strychnin vergiftet wurden. Fragen wir weiter, ob aus diesen Versuchen auch eine analoge günstige Wirkung des Chlorals bei Strychninvergiftung am Menschen sich präjudiciren lasse, so wird diese Frage ohne Weiteres bejaht werden müssen, wenn wir die Verhältnisse des Tetanus toxicus beim Menschen und beim Kaninchen miteinander in Parallele stellen. Der Umstand, dass das Kaninchen in der Reihe der warmblütigen Thiere bezüglich seiner Empfänglichkeit tetanischen Giften gegenüber das äusserste Glied darstellt und dass die auf das Kilogramm berechnete minimale letale Dosis des Strychnins sich bei Weitem niedriger stellt als bei den meisten anderen Thieren, lässt auch auf eine minder grosse Gefährlichkeit des Strychnins für den Menschen schliessen, bei welchem eine derartige Dosenbestimmung natürlich nicht möglich ist. Wichtiger noch als dieser Umstand ist die Dauer der tetanischen Paroxysmen, welche bei Menschen sowohl wie bei Katzen und Hunden ebenfalls weit günstigere Verhältnisse darbieten. Es ist bekanntlich eine ausserordentliche Seltenheit, dass ein Mensch nach Strychninvergiftung in dem ersten tetanischen Anfalle sein Leben einbüsst. Regel ist es dagegen, dass mehrere, durch längere oder kürzere Intervalle getrennte Anfälle eintreten, ehe es zum tödtlichen Ausgange kommt.

Chloralhydrat subcutan injicirt. In dem sich daraus entwickelnden Schlafe bekam das Versuchsthier um 3 h. einen tetanischen Anfall von 4 Secunden Dauer, um 3 h. 2 m. einen zweiten Anfall von 20 Secunden Dauer, welchem um 3 h. 4 m. ein dritter, der 33 Secunden währte, folgte. Ein vierter Anfall, 23 Secunden während, trat um 3 h. 10 m. ein, dann um 3 h. 17 m. ein fünfter, in welchem das Thier nicht weniger als 19 Secunden verharrte. Trotz alledem kam es wiederum nach demselben zu regelmässiger Respiration und erst drei Stunden später, um 6 h. 20 m. erfolgte ein sechster tetanischer Anfall von 53 Secunden Dauer. Da das Thier sich wieder zu ermuntern schien, und eine weitere Wirkung des Chlorals wegen der ohnehin etwas kleinen Dosis nicht zu erwarten war, wurden gleich nach dem sechsten Tetanus nochmals 3 Dcgrm. Chloralhydrat subcutan injicirt. Das Versuchsthier schlief hierauf ohne weitere Zufälle fort bis 8 h., wo es sich wieder aufrichtete. Um 8 h. 30 m. läuft es im Zimmer umher, die Hinterbeine noch etwas unbeholfen gebrauchend.

Versuch 13. (K.) Lapin von 3000 Grm. 2 h. 18 m. Einspritzung von 1 Cgrm. Strychnin, nachdem zuvor 72 Cgrm. Chloralhydrat subcutan injicirt waren. Um 2 h. 33 m. bekommt das Thier einen tetanischen Anfall, der 15 Secunden währt und nach welchem das dabei niedergestürzte Kaninchen sich wieder aufrichtet und seine aufrechte Position beibehält. 2 h. 35 m. werden 17 Resp. gezählt. 2 h. 44 m. zweiter tetanischer Anfall von 30 Secunden Dauer, nach welchem das Thier auf der Seite liegen bleibt. 2 h. 45 m. R. 22. 2 h. 50 m. R. 14. 3 h. R. 12. Um 3 h. 29 m. wird eine leichte Zuckung notirt. 3 h. 33 m. Resp. 11. 3 h. 35 m. dritter tetanischer Anfall von 40 Secunden Dauer, worauf die Resp. sich auf 21 hebt. 3 h. 37 m. weitere subcutane Injection von 18 Cgrm. Chloralhydrat. 3 h. 50 m. Resp. 11. 4 h. 10 m. Resp. 10. 4 h. 28 m. vierter tetanischer Anfall, 40 Secunden während, worauf die Respirationszahl auf 14 hinaufsteigt, um schon 4 h. 32 m. auf 12 und 4 h. 40 m. auf 10 zu fallen. Von da ab steigt sie wieder allmählich bis 5 h. 20 m. auf 17. Um 5 h. 25 m. erfolgt ein fünfter, ausserordentlich intensiver tetanischer Anfall, welcher erst nach 90 Secunden beendigt ist. Auf eine kurz nach dem Ende des Tetanus geschehene Berührung des Thieres reagirt dasselbe mit keuchendem Athem und entsetzlichem Geschrei. Um 5 h. 32 m. tritt ein sechster Anfall von Tetanus auf, der in 15 Secunden vorüber ist und nach welchem die Respiration auf 20 steigt. Wegen des kurzen Intervalls zwischen dem fünften und sechsten Anfalle wird bei der relativ hohen Respiration des Thieres demselben aufs Neue Chloralhydrat und zwar 36 Cgrm. eingespritzt. 6 h. 5 m. Resp. 10. 7 h. Das Kaninchen richtet den Kopf auf. 7 h. 30 m. Resp. 13. 7 h. 45 m. läuft das Versuchsthier in der Stube umher, die Hinterbeine sehr nachschleppend. Am folgenden Morgen ist es vollständig munter. An den Injectionsstellen entwickelt sich eine schmerzhafte Induration; zur Abscessbildung kommt es jedoch nicht.

Ich theile, um die Versuche dieser Art abzuschliessen, noch den folgenden an dieser Stelle mit:

hinausgeschoben zu werden, wenn wirklich in diesem Falle der tödtliche Ausgang als Folge des Strychnins betrachtet werden darf. Die Intervalle, welche zwischen den einzelnen Paroxysmen verfliessen, sind durchgängig lang genug, um die Wirkung des Chlorals sich entfalten zu lassen. In den älteren Beobachtungen, wo überhaupt eine genauere Angabe sich findet, schwankt die Dauer ziemlich erheblich, was nicht auffallen kann, wenn man bedenkt, dass die Krampfanfälle oft durch äussere Eindrücke hervorgerufen werden; bei ruhigem Verhalten der Umgebung und bei nicht allzuhohen Giftmengen dürften Pausen von wenigen Minuten Dauer zu den Seltenheiten gehören und gewiss ist es, dass Intervalle von 1—1 1/2 Stunden in älterer und neuerer Zeit beobachtet worden sind. Man wird danach nicht verkennen können, welche bei Weitem günstigere Chancen die Behandlung des Strychnismus nach bereits erfolgtem Eintritte der convulsivischen Paroxysmen im Verlauf von Strychnismus acutus beim Menschen gegenüber dem Kaninchen hat.

Wir brauchen übrigens die Möglichkeit der Lebensrettung mit Strychnin vergifteter Menschen nicht mehr vom theoretischen Standpunkte aus zu discutiren, denn es liegt in der neueren toxikologischen Literatur bereits ein ausreichendes Material vor, welches den Beweis dafür auf der Grundlage realer Beobachtung liefert. Schon im Jahre 1872 liegen 2 Fälle von Strychninvergiftung, welche mit Chloralhydrat geheilt wurden, vor. Der eine von Turner[1]) betrifft einen mit einer nicht genau zu präcisirenden Dosis Strychnin vergifteten Siouxindianer, bei welchem die in heftigster Weise aufgetretenen Krämpfe durch eine Gabe von 30 Gran Chloralhydrat anfangs nur 1/2 Stunde lang sistirt wurden, später unter Anwendung von einer Dosis von 15 Gran und 2 Dosen von 30 Gran völliges Cessiren der Krämpfe und protrahirte Hypnose erzielt wurde. Die zweite von Angus Macdonald[2]) mitgetheilte mit Chloral behandelte Intoxication durch 8 Tropfen Liquor Strychniae ist eine jener Medicinalvergiftungen, welche der geringen Dosis wegen wohl nur ausnahmsweise als besonders gefährlich angesehen werden können, denn die incorporirte Menge Strychnin betrug circa 4 Mgrm., wenn wirklich nur die angegebene Menge Flüssigkeit genommen war; das Seltener- und Gelinderwerden der Krämpfe nach der relativ hohen Dosis von 30 und kurze Zeit hernach von noch 20 Gran wird durch diese Vergiftungsgeschichte ebenfalls verbürgt. Im Jahre 1873 beobachtete

---

1) Philadelphia medic. and surgic. Reporter. June 15. p. 529.
2) Edinburgh med. Journ. April 1872. p. 882.

So wird der ganze Lauf des Strychnismus ein protrahirterer und es ergibt sich dadurch für den Therapeuten ein hinreichend langer Zeitraum, um das als Antidot gereichte Chloral rechtzeitig zur Wirkung gelangen zu lassen. Man wird letzteres manchmal sogar vielleicht mit Erfolg in dem Intervalle erreichen können, welches zwischen der Einführung des Giftes und dem ersten Auftreten der Intoxicationssymptome liegt. Man muss im Auge behalten, dass in Fällen von Strychnismus beim Menschen meist nicht Strychninsalze in Lösung, sondern in fester Form und häufig noch mit anderen Stoffen vermischt, welche auf die Resorption einen hemmenden Einfluss ausüben, in den gewiss nur selten von Speisen völlig leeren Magen gelangen. In meiner Zusammenstellung der bis zum Jahre 1856 in der medicinischen Literatur verzeichneten Fälle von Vergiftung mit Strychnin und strychninhaltigen Substanzen [1]) findet sich der Beleg dafür mit Zahlen gegeben, indem unter 19 Fällen nur dreimal die Symptome vor einer Viertelstunde und viermal in einer Viertelstunde, in den übrigen meist erheblich später auftraten. Das Verhältniss stellt sich nicht wesentlich anders, wenn man nur die Vergiftungen mit Strychninsalzen berücksichtigt und die mit Nux vomica und ihren Präparaten, falscher Angusturarinde u. s. w. ausschliesst, indem dann auf 10 Fälle 6 solche kommen, in denen das in Rede stehende Intervall mehr als 15 Minuten betrug. Setzt man die Zeit, in welcher eine tüchtige schlafmachende Dosis Chloral Hypnose erzeugt, auf 5—10 Minuten, so bleibt auch nach dem Ablauf des ersten Krampfanfalls hinlänglich Zeit übrig, um die Effecte des Mittels zu erhalten. Unter den 22 bis 1856 vorgekommenen Todesfällen durch Strychnin und Strychnaceen finden sich 16, bei welchen der Endpunkt mit Sicherheit angegeben ist. Von diesen Fällen ist nur einer vor Ablauf einer halben Stunde tödtlich verlaufen; bei einem zweiten findet sich geradezu ½ Stunde als Endpunkt angegeben, bei einem dritten eine Stunde und in allen übrigen haben wir eine längere Dauer, welche in 6 der in Frage kommenden Fälle über 2 Stunden, in einem derselben sogar 7 Stunden betrug. Neuere statistische Angaben über die fraglichen Verhältnisse sind meines Wissens bisher nicht gemacht worden; meine eigenen Studien der neueren Literatur haben nichts ergeben, was die relativen Zeitverhältnisse irgendwie modificirte. Die bisher bekannte Grenze von 7 Stunden scheint durch einen Fall von Weyrich [2]) noch weiter

1) Journal f. Pharmakodynamik, Toxikologie und Therapie. Bd. I. H. 4. S. 469. 1857.

2) Petersburger medic. Zeitschr. Bd. XVI. 3. S. 125. 1869.

mehrfach griff man zum Chloral erst, nachdem die gebräuchlichen therapeutischen Eingriffe (Brechmittel, Tannin) sich als unzureichend erwiesen hatten. Berücksichtigt man diesen letzteren Umstand und nimmt dazu die Resultate unserer Versuche an den so äusserst empfindlichen Kaninchen, so wird man mit Sicherheit aussprechen können, dass auch beim Menschen die Effecte einer die minimale letale Gabe um ein Vielfaches übersteigenden Strychnindosis ausschliesslich durch Chloralhydrat aufgehoben oder doch so beschränkt werden können, dass der letale Ausgang abgewendet wird.

Ich trage kein Bedenken, das Chloralhydrat dringend als dynamisches Antidot bei Strychnismus acutus zu empfehlen und die Anwendung desselben in geeigneten Fällen in erster Linie anzurathen, wenn es sich darum handelt, den bereits ausgebrochenen Intoxicationssymptomen entgegen zu wirken. In Fällen, wo die ärztliche Hülfe so frühzeitig in Anwendung genommen wird, dass dieselbe kurz nach der Ingestion des Giftes vor dem Ausbruche eines tetanischen Anfalles geleistet werden kann, dürfte es allerdings zweckmässig sein, vermittelst der Magenpumpe oder eines Brechmittels die Entfernung des Strychnins oder strychninhaltigen Giftes aus dem Magen anzustreben und dies wird zur unabweisbaren Nothwendigkeit, wenn sich in einem solchen Falle ergeben sollte, dass eine enorm grosse Strychninquantität einverleibt worden ist. Es ist dies eine Forderung, welche wir besonders auf unsere Versuche basiren, aus denen sich ergibt, dass wenigstens beim Kaninchen eine Grenze existirt, bei welcher die Lebensrettung durch Chloral nicht mehr möglich ist, weil sonst der Tod durch die als Antidot angewendete Substanz selbst bedingt werden würde. Ich zweifle nicht, dass die Sache sich beim Menschen genau ebenso verhalten wird. In der oben gegebenen Casuistik ist die genommene Strychninmenge meistentheils nicht genau bestimmbar; in 2 Fällen (Will, Charteris) betrug sie mindestens 4 Gran, entsprechend 0,26 Grm., in dem Falle von Will vielleicht noch die Hälfte mehr. Diese Gaben scheinen die nach von Böck[1]) gewöhnlich als letale Dosis angegebene Quantität von 2 Dcgrm. nicht erheblich oder höchstens um das Doppelte zu übersteigen, aber die unter gewöhnlichen Verhältnissen tödtliche Dosis liegt entschieden niedriger als die obige Angabe und ausser dem von mir[2]) erwähnten Tode des an Herzfehler leidenden canadischen Arztes Warner durch 15 bis

1) Handbuch der Intoxicationen. S. 461.
2) Handbuch der Toxikologie. S. 508.

30 Mgrm. Strychninum sulfuricum lässt sich in der Literatur eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Fällen nachweisen, in welchen der Tod beim Erwachsenen nach 3—4 Gran erfolgt ist. Diese letzteren Dosen liegen der minimal letalen offenbar näher als die von Böck als allgemein angenommen hingestellte, und jedenfalls machen wir uns keiner Uebertreibung schuldig, wenn wir in den Fällen von Will und Charteris die Dosis als eine solche bezeichnen, welche die minimale letale Strychningabe um das Drei- bis Vierfache übersteigt. Dass die Grenze der günstigen Wirkung des Chloralhydrats nicht bei 4 Gran Strychninum nitricum liegt, bezweifle ich keinen Moment, zumal im Hinblick auf verschiedene Strychninvergiftungen, bei denen unter der Anwendung von Mitteln, welche in ihrer Wirkung Aehnlichkeit mit dem Chloralhydrat besitzen, weit grössere Strychninmengen überwunden wurden. Ich erinnere nur an den von Tschepke berichteten Fall, in welchem eine Vergiftung mit mehr als $1/2$ Grm. (8—12 Gran) Strychninnitrat von einem Apothekerlehrling überstanden wurde, welcher gleichzeitig dieselbe Quantität Morphin genommen hatte. Solche Fälle wie der Tschepke'sche machen nach meiner Ueberzeugung die Anwendung der entleerenden Behandlungsmethode nöthig, um die Chancen der danach unverweilt einzuleitenden Chloraltherapie zu vergrössern. Dass der Gebrauch des Chlorals nothwendig bleibt, auch wenn vorher Zinkvitriol oder ein anderes Brechmittel gereicht wurde, lehren die übereinstimmenden Angaben der obengenannten englischen und amerikanischen Aerzte, deren Patienten trotz des Emeticums Krämpfe bekamen. Dass das Chloralhydrat seinerseits für Fälle, wo die genommene Dosis nicht allzu enorm ist, für sich ausreicht, haben wir keinen Grund zu bezweifeln und deshalb wird wohl weitaus in der Mehrzahl der vorkommenden Intoxicationen, sobald einmal Krämpfe eingetreten sind, die unverweilte Application von Chloralhydrat zu geschehen haben und für sich allein zum Ziele führen. Sollte sich indessen durch die Anamnese herausstellen, dass eine enorme Menge Strychnin im Magen des an Tetanus toxicus Leidenden vorhanden sei, so würde es sich fragen, ob man nicht nach der Darreichung während der durch dasselbe bedingten Narkose an eine mechanische Entleerung oder an eine chemische Bindung des Giftes zu denken habe. Es würde z. B. in Frage kommen können, ob man nicht im Chloralschlafe ein Brechmittel entweder direct in den Magen einführen oder auf eine andere Weise incorporiren könnte? Ich zweifle nicht daran, dass beides geschehen

1) Deutsche Klinik. 1861. No. 10.

kann, ohne dass dadurch reflectorisch ein Anfall von Tetanus hervorgerufen wird und namentlich dürfte die subcutane Injection von Apomorphin am leichtesten sich ausführen lassen. Doch machen sich gegen diese Methode einige Bedenken geltend. Zunächst ist, wahrscheinlich durch Herabsetzung der Thätigkeit des sogenannten Brechcentrum die Erzeugung von Erbrechen in tiefer Chloralnarkose ausserordentlich schwierig und die glücklichen Erwartungen, in welche man sich eingewiegt hat, in der subcutanen Injection von Apomorphin ein sicheres Brechmittel bei narkotischen Intoxicationen erlangt zu haben, sind durch die übereinstimmenden Thierversuche neuerer Experimentatoren leider gründlich getäuscht worden. Der Zweck dürfte somit in den meisten Fällen nicht erreicht werden; wo aber wirklich Erbrechen im Chloralschlafe eintritt, macht sich die Gefahr des Eindringens der regurgitirten Massen in die Luftwege geltend. Eher dürfte also daran zu denken sein, im Chloralschlafe die Magenpumpe zur Anwendung zu bringen. Inwieweit dies beim Menschen möglich ist, ohne Reflextetanus zu produciren, steht dahin. Bei Kaninchen lässt sich allerdings von geübter Hand in dem zur Abwendung der Strychninkrämpfe erzeugten Chloralschlafe ein elastischer Katheter in den Magen einführen, ohne dass danach Krämpfe auftreten. Was die Anwendung eines chemischen Antidots anlangt, so scheint uns dieselbe als Combination der Chloralbehandlung überhaupt nicht empfehlenswerth. Der wesentliche Werth des Tannins, dieses so sehr von Kurzak [1]) gerühmten chemischen Antidots der Alkaloide und des Strychnins insbesondere, welchem später Gallard [2]) jeden Werth absprach, besteht in der Bildung einer weniger leicht löslichen und schwerer diffundirbaren Verbindung und somit in einer Verzögerung des Eintritts der tetanischen Anfälle. Da es sich nun bei den mit Chloral antidotarisch behandelten Kaninchen darum handeln muss, das Strychnin möglichst rasch im Organismus zu zerstören resp. aus demselben zu entfernen, erscheint es geradezu widersinnig, eine schwer lösliche Verbindung im Tractus zu fixiren, welche vielleicht zu einer Zeit resorbirt wird, in welcher die Wirkung des Chloralhydrats bereits in etwas nachgelassen hat und in der daher das Auftreten eines relativ starken Tetanus zu befürchten ist. Ich glaube daher die Combination der Chloralbehandlung mit der chemisch-antidotarischen in solchen Fällen, wo bereits der Ausbruch des Tetanus stattgefunden hat, nicht befürworten zu können

1) Zeitschr. Wiener Aerzte. 1859. 11.
2) Annales d'Hygiène. 1865. p. 395.

und auch in dem Intervall vor dem Ausbruch der ersten Krämpfe erscheint die Darreichung von Tannin unnöthig und zeitraubend. Nach dem Ausbruche des Tetanus dürfte es sich viel eher darum handeln, die Wirkung des Chlorals, d. h. den dadurch producirten Schlaf zu verlängern, um nicht besorgen zu müssen, dass das Erwachen aus dem Schlafe früher geschieht, ehe die Elimination des Strychnins ihre Endschaft erreicht hat und dass dann das Leben gefährdende tetanische Krämpfe aufs Neue sich manifestiren. Man könnte an einen Zusatz von Morphin denken — ähnlich wie man ja die Chloroformnarkose durch subcutane Morphineinspritzung zu verlängern versucht hat, oder man könnte auch Chloral und Bromkalium combiniren, um durch letzteres den Krampfanfällen zu begegnen, welche sich nach dem Cessiren des Chloralschlafes einstellen. Letzteres hat Bivine auf Grundlage seiner Erfahrungen in dem oben erwähnten Falle proponirt und es scheint danach fast, als ob man bei beiden Mitteln an Quantität sparen könne, wenn man sie gemeinsam verwendet. Es fehlt mir vorläufig an experimentellem Material, um diese Angaben zu bestätigen oder zu widerlegen. Die Frage selbst aber ist gewiss von Wichtigkeit, da bei colossalen Dosen Strychnin wahrscheinlich ebensowohl beim Menschen wie beim Kaninchen, für welches unsere Versuche diese Thatsache dargethan haben, ein Zeitpunkt eintreten kann, wo die weitere Darreichung von Chloral ihrerseits Lebensgefahr bedingt und wo der Arzt von dessen Anwendung absteht, wenn er nicht den Satz remedium anceps melius quam nullum zu seiner Devise gemacht hat oder aus Rücksicht auf die Euthanasie dem Sterbenden ein hypnotisches Medicament als Viaticum spendet.

In den meisten Fällen von Strychnismus ist eine solche Combination von Chloral und Bromkalium oder von Chloral und Morphin ganz gewiss entbehrlich. Man wird mit dem Chloralhydrat ausreichen bei Anwendung grosser, aber in keiner Weise lebensgefährlicher Dosen. Die mitgetheilten Versuche am Kaninchen ergeben zur Evidenz, dass man mit kleinen Chloralgaben nichts ausrichtet und die Schlüsse, welche sich auf die Behandlung der Strychninvergiftung beim Menschen hieraus ergeben, erfahren eine Bestätigung durch Bivine, welcher bei Gebrauch kleiner Chloralmengen zwar Hypnose, aber keinen dauernden Nachlass der tetanischen Anfälle erhielt und gerade deshalb zur Combination von Chloral und Bromkalium gedrängt wurde, welche unseres Erachtens durch eine Vergrösserung der Chloralgabe im concreten Falle entbehrlich gemacht worden wäre. Wenn wir uns über die bei Strychnismus des

Menschen in Gebrauch zu ziehende Dosis aussprechen sollen, so würden wir uns an diejenigen Gaben halten, welche man beim Delirium potatorum zu benutzen pflegt, um rasche Beruhigung und Schlaf herbeizuführen. Wir würden innerlich nicht unter 2 und nicht über 3 Grm. darreichen und wenn nach Verlauf des dadurch producirten Schlafes tetanische Erscheinungen sich geltend machen sollten, noch einmal die Hälfte der angewendeten Dosis administriren. Wir glauben nicht, dass bei Anwendung dieser Gaben vom Chloral irgend welche schädliche Folgen für den Organismus zu befürchten sind, falls nicht etwa eine besondere sogenannte Idiosynkrasie gegen Chloral besteht. Bei dem Vorhandensein einer solchen, oder bei schwächlichen und nervösen Individuen, ebenso bei Kindern wird man natürlich die Dosis unter 2 Grm. zu nehmen haben, da ja in der That Fälle vorliegen, wo diese Dosis bei Hysterischen oder bei an Morbus Brightii Leidenden oder bei Hemiplegikern schwere Vergiftungserscheinungen und selbst den Tod herbeiführte, wie dies die Beobachtungen von Fuller[1]), Schossberger[2]) und Shaw[3]) zur Genüge beweisen. Dass in der Regel Dosen von 4 Grm. von normalen Individuen tolerirt werden, ohne eigentliche Vergiftungserscheinungen zu erzeugen, das hat die Erfahrung in der ersten Zeit nach der Einführung des Chloralhydrats in die medicinische Praxis, wo man die hypnotische Gabe weit höher greifen zu müssen glaubte als gegenwärtig, dargethan.

Die Frage, wie das Antidot beim Menschen zu appliciren sei, ist selbstverständlich dahin zu beantworten, dass diejenige Applicationsstelle zu wählen, von welcher das Chloralhydrat am raschesten zur Resorption gelangt und seine sedirende Wirkung auf das Gehirn in ausreichendem Maasse entfaltet, vorausgesetzt, dass nicht andere Unzuträglichkeiten sich mit dieser Applicationsweise verbinden. Oré (a. a. O.) hat die Infusion des Chlorals in die Venen als die zu wählende Methode bezeichnet und auf Grund seiner antidotarischen Strychnin-Chloralversuche die Chloralinfusion bekanntlich als Ersatzmittel der Chloroformnarkôse proponirt und wirklich in die Praxis eingeführt. Die Beurtheilung dieses besonders von den belgischen Chirurgen Deneffe und van Wetter[4]) vertretenen

1) Lancet. March 28. 1871.

2) Wien. med. Presse. 33. 1871.

3) Philadelphia medic. and surgic. Reporter. Juli 8. p. 46. 1871.

4) Vgl. die Jahrgänge 1874 u. 1875 der Ann. de Soc. de med. de Gand und mein Referat in Virchow-Hirsch Jahresber. f. 1874 u. 75.

Verfahrens gehört selbstverständlich nicht in diese Arbeit. Die Académie de méd. zu Paris hat ihr Anathem darüber frühzeitig gesprochen, gerichtet ist die Methode aber weit mehr durch die eigenen Publicationen über die Fälle, in denen man dasselbe zur Anwendung brachte. Schon bei dem 65. Falle seiner Anwendung als allgemeines Anaestheticum hat das Verfahren, wie die Casuistik der Herren Deneffe und van Wetter beweist, sein erstes Menschenopfer gefordert und dies Verhältniss von einem Todesfall auf 65 Chloralisationen ist doch im Vergleich zu dem schlimmsten Zahlenverhältnisse der Chloroformtodesfälle in einzelnen englischen Krankenanstalten ein wahrhaft erschreckendes, und wenn man nach Art der Chloroformcasuistik alle während der Chloralisation vorgekommenen Todesfälle als Chloralintoxicationen bezeichnen wollte, so würde man sogar 2 Todesfälle auf 65 Chloralisationen zählen. Diese der Chloroformsyncope analogen plötzlichen Todesfälle nach der Infusion von Chloral, welche nach dem ersten Falle von Deneffe und van Wetter nicht auf die von verschiedenen Mitgliedern der Pariser Akademie vermutheten Thrombosen und Embolien zurückzuführen sind, dagegen wohl als Folge der Lähmung des Herzmuskels durch die concentrirte Chloralsolution betrachtet werden müssen, sind nicht die einzigen Gefahren, welche die Oré'sche Methode mit sich bringt, vielmehr ist trotz der gegentheiligen Versicherungen von Oré und seinen Aposteln der Nachweis geführt worden, dass die Infusion von Chloral in der von Oré angegebenen Weise zu Venenentzündung Veranlassung geben kann.[1]) Von anderen Unzuträglichkeiten dieser Methode, z. B. den von Lanelongue[2]) nach dem Erwachen beobachteten Erscheinungen von Excitation und Delirien, die übrigens in dem betreffenden Falle auf den Umstand zurückzuführen sind, dass der zu Operirende ein Trinker war, kann hier abstrahirt werden. Erwähnen will ich nur, dass ein Moment, welches man gegen die Anwendung der Chloralinfusion angeführt hat, nicht dieser Methode als solcher zukommt, ich meine das Eintreten von Blutungen in den Harnwegen und in specie in den Nieren (Hämaturie). So viel ich weiss, hat Vulpian zuerst bei Hunden nach Chloralinfusion blutigen und eiweisshaltigen Urin constatirt. Die Vermuthung, dass dasselbe auch beim Menschen stattfinden könne, ist durch Deneffe und van Wetter bestätigt, doch hielten Hämaturie und Albuminurie niemals lange an. Wenn hieraus hervor-

1) Vgl. meinen Bericht in Virchow-Hirsch Jahresber. f. 1875. Bd. 1. S. 478.
2) Bordeaux medic. 42. p. 434. 1875.

geht, dass die durch Chloralinfusion in den Nieren gesetzten Veränderungen nicht von der Art sind, dass sie das Leben oder die Gesundheit überhaupt in ernstlicher Weise bedrohen: so müssen wir hier auch betonen, dass die Hämaturie und Albuminurie nicht der Einspritzung des Chlorals in die Venen, sondern überhaupt der Chloralvergiftung zukommen. Wir haben bei unseren, im Verlaufe dieser Arbeit weiter zu erörternden Versuchen an Kaninchen, denen wir letale Dosen Chloralhydrat unter die Haut injicirten, wiederholt intensiv blutig tingirten Harn, in anderen Fällen Eiweissgehalt desselben constatirt und möchten die Beobachter von Chloralvergiftungen beim Menschen ausdrücklich auf die Inspection des Urins hinweisen. Man könnte geneigt sein, das in Rede stehende Phänomen von dem Eintritte einer sehr concentrirten Chloralsolution in das Blut abhängig zu denken, doch spricht hiergegen unsere Beobachtung, dass auch bei subcutaner Injection diluirter Chlorallösungen Kaninchen Hämaturie bekommen, wie denn die unseres Wissens bisher nur nach Chloralinfusion beobachtete Erscheinung auch bei den von Herrn Kröger ausgeführten Experimenten über die Behandlung des Strychnismus und Chloralismus acutus hervortrat, in denen die nicht kaustischen 10procentigen Lösungen in das Unterhautbindegewebe eingeführt wurden.

Es ist einleuchtend, dass die Lebensgefahr, welche die Chloralinfusion beim Menschen ohne Zweifel in hohem Grade bedingt, dass ferner die nach der Methode von Oré in einzelnen Fällen auftretende Phlebitis Umstände sind, welche diese Methode beim Strychnismus gerade so gut verbieten wie bei chirurgischen Operationen u. s. w. Oré hat den Fehler begangen, als Versuchsthiere in den Experimenten, aus denen er die Ungefährlichkeit der Chloralinfusion ableitet, Hunde benutzt zu haben, welche Thierspecies unter den bisher zu Chloralversuchen benutzten Säugethieren die allergrösste Resistenz gegen das Gift besitzt und deren Verhältnisse daher auf den Menschen zu übertragen nicht zulässig ist.

Ausser den allgemeinen Gegengründen gegen die Chloralinfusion gibt es noch mehrere besondere gegen die Anwendung derselben bei der acuten Strychninvergiftung. Zunächst muss ich das Resultat meiner Thierversuche betonen, wonach es absolut unnöthig ist, bei Kaninchen, die selbst ein starkes Multiplum der kleinsten tödtlichen Gabe Strychnin erhalten haben, Chloral in solchen Mengen zu administriren, dass daraus complete Anästhesie hervorgeht. Ich habe schon wiederholt meine Zustimmung zu der auf Versuche basirten Ansicht derjenigen Autoren erklärt, welche, wie in allerneuester Zeit

Tizzoni und Fogliato[1]) dies selbst für den Hund behaupten, in dem Zustandekommen completer Anästhesie stets eine Lebensgefahr für das Thier erblicken. Wenn aber unsere Versuche mit grosser Bestimmtheit lehren, dass eine grosse, aber nicht complet anästhesirende Dosis Chloral zur Lebensrettung mit sehr grossen Strychninmengen vergifteter Thiere ausreicht und dass nach enormen Strychninmengen eine Vergrösserung der antidotarischen Chloralgabe in keiner Weise die Sicherheit der Lebensrettung verstärkt, noch auch im Stande ist, das Zustandekommen tetanischer oder anderer Convulsionen zu verhindern: wozu durch Chloralinfusion complete Anästhesie bewirken und dadurch zu der bestehenden Lebensgefahr noch eine zweite hinzufügen? Wozu die Wahrscheinlichkeit einer Lähmung des Herzens oder des respiratorischen Centrums (denn um beide handelt es sich hier) ohne Noth heraufzubeschwören? Ich muss noch einen anderen Punkt hervorheben, der von Oré vollständig übersehen ist. Die Infusion des Chloralhydrats erfordert nach den Angaben von Deneffe und van Wetter, wenn sie ohne Gefahr ausgeführt werden soll, eine verhältnissmässig lange Zeit, indem nur kleine Quantitäten eingespritzt werden dürfen. Dieser Zeitraum würde sich allerdings wesentlich verkleinern, wenn man nicht bis zur completen Anästhesie in das Gefäss infundirt, sondern sich mit denjenigen Dosen begnügt, welche wir oben als die zur Erzielung eines günstigen Ausganges ausreichenden bezeichnet haben. Immer aber muss man im Auge behalten, dass bei Ausführung der Infusion Manipulationen seitens des Arztes nicht vermieden werden können, welche bei der bestehenden Steigerung der Reflexerregbarkeit leicht zum Auftreten von Tetanus vor dem Zustandekommen einer sedativen Einwirkung des Chloralhydrats Veranlassung geben können. In dieser Beziehung können wir sogar sagen, dass die Chloralinfusion nicht nur ihre eigenen Gefahren dem Strychnismus hinzufügt, sondern selbst die des letzteren zu steigern vermag. Es dürfte deshalb wohl kaum einen deutschen Pharmakologen geben, welcher in der Chloralinfusion einen Vrotheil über andere Applicationsweisen beim Strychnismus erkännte, wie auch bisher kein deutscher Chirurg die Chloralinfusion als allgemein anästhesirendes Verfahren für indicirt erachtet hat.

Es bleibt somit nur die Wahl zwischen der internen Application und, wenn diese nicht möglich ist, der Subcutaninjection und der Einführung des Chlorals in das Rectum. Ich halte alle diese Ap-

1) Rivista clinica di Bologna. 1875. 12. p. 353.

plicationsweisen für zulässig. In verschiedenen, beim Menschen beobachteten Vergiftungsfällen (Turner, Macdonald) gelang die Einführung per os, welche wir jedenfalls als die zunächst zu berücksichtigende zu bezeichnen haben und in allen Fällen zur Anwendung bringen müssen, wo nicht etwa bestehender Trismus dieselbe unmöglich macht. Die Anwendung von Chloral in Klystieren ist bis jetzt bei Menschen gegen Strychninvergiftung nicht versucht worden; da die Resorption des Chloralhydrats von der Mastdarmschleimhaut nach Björnström sogar rascher als von der Magenschleimhaut aus erfolgt, und da durch die Erfahrungen von Martin u. A. die günstigen Effecte der Chloralklystiere bei krampfhaften Leiden, wie Eclampsia parturientium feststehen, ist das Verfahren gewiss als zulässig anzusehen. Leon Vasey und Ogilvie Will griffen zur Subcutaninjection, und unseres Erachtens mit Recht. Es lässt sich nicht bestreiten, dass zur Erzielung gewöhnlicher hypnotischer Effecte die hypodermatische Injection von Chloralhydrat ein Unrecht ist, welches der Arzt gegen seinen Patienten begeht, denn er verursacht ihm Schmerzen, welche zu vermeiden sind und producirt eine mehr oder minder intensive Entzündung, möglicherweise Abscedirung oder selbst Gangränescenz der Einstichstelle. Diese den Kranken ausserordentlich belästigenden Zufälle werden auch bei den mit Strychnin vergifteten Menschen nicht auf sich warten lassen; aber die unbestreitbaren Unbequemlichkeiten, welche die Subcutaninjection für den Patienten mit sich bringt, stehen in gar keinem Verhältnisse zu den Zwecken, welche erreicht werden sollen, d. h. zur Lebensrettung des Vergifteten. Eine Inconvenienz hat das Verfahren allerdings, darin bestehend, dass man mehrere Spritzen Flüssigkeit unter allen Umständen unter die Haut des Kranken injiciren muss, wodurch man einerseits mehrere suppurirende Hautstellen bekommt, andererseits selbst bei rascher Ausführung einige Minuten Zeit verliert. Man wird allerdings bei hypodermatischer Injection die Gesammtdosis des Chlorals etwas niedriger setzen können, als die eben für die interne Application des Medicaments angegebene, nämlich 1,5—2,0 Grm., welche Menge auch für die Einbringung in das Rectum ausreichen dürfte. Aber auch selbst bei diesem Quantum würde die Zahl der zu applicirenden Spritzen, den Inhalt einer Injectionsspritze gleich 1,0 gesetzt, 6—8 Spritzen betragen, da concentrirtere Solutionen als solche von 1:5 wegen der daraus unfehlbar resultirenden intensiven Entzündung in loco wohl kaum benutzbar sind. Man weiss aus unseren Kaninchenversuchen, dass mit der Concentration der Solutionen die örtliche irritirende Action

Tizzoni und Fogliato[1]) dies selbst für den Hund behaupten, in dem Zustandekommen completer Anästhesie stets eine Lebensgefahr für das Thier erblicken. Wenn aber unsere Versuche mit grosser Bestimmtheit lehren, dass eine grosse, aber nicht complet anästhesirende Dosis Chloral zur Lebensrettung mit sehr grossen Strychninmengen vergifteter Thiere ausreicht und dass nach enormen Strychninmengen eine Vergrösserung der antidotarischen Chloralgabe in keiner Weise die Sicherheit der Lebensrettung verstärkt, noch auch im Stande ist, das Zustandekommen tetanischer oder anderer Convulsionen zu verhindern: wozu durch Chloralinfusion complete Anästhesie bewirken und dadurch zu der bestehenden Lebensgefahr noch eine zweite hinzufügen? Wozu die Wahrscheinlichkeit einer Lähmung des Herzens oder des respiratorischen Centrums (denn um beide handelt es sich hier) ohne Noth heraufzubeschwören? Ich muss noch einen anderen Punkt hervorheben, der von Oré vollständig übersehen ist. Die Infusion des Chloralhydrats erfordert nach den Angaben von Deneffe und van Wetter, wenn sie ohne Gefahr ausgeführt werden soll, eine verhältnissmässig lange Zeit, indem nur kleine Quantitäten eingespritzt werden dürfen. Dieser Zeitraum würde sich allerdings wesentlich verkleinern, wenn man nicht bis zur completen Anästhesie in das Gefäss infundirt, sondern sich mit denjenigen Dosen begnügt, welche wir oben als die zur Erzielung eines günstigen Ausganges ausreichenden bezeichnet haben. Immer aber muss man im Auge behalten, dass bei Ausführung der Infusion Manipulationen seitens des Arztes nicht vermieden werden können, welche bei der bestehenden Steigerung der Reflexerregbarkeit leicht zum Auftreten von Tetanus vor dem Zustandekommen einer sedativen Einwirkung des Chloralhydrats Veranlassung geben können. In dieser Beziehung können wir sogar sagen, dass die Chloralinfusion nicht nur ihre eigenen Gefahren dem Strychnismus hinzufügt, sondern selbst die des letzteren zu steigern vermag. Es dürfte deshalb wohl kaum einen deutschen Pharmakologen geben, welcher in der Chloralinfusion einen Vrotheil über andere Applicationsweisen beim Strychnismus erkännte, wie auch bisher kein deutscher Chirurg die Chloralinfusion als allgemein anästhesirendes Verfahren für indicirt erachtet hat.

Es bleibt somit nur die Wahl zwischen der internen Application und, wenn diese nicht möglich ist, der Subcutaninjection und der Einführung des Chlorals in das Rectum. Ich halte alle diese Ap-

1) Rivista clinica di Bologna. 1875. 12. p. 353.

such handelt, welcher dem englischen Vereine gegen Vivisectionen eine gute Handhabe für seine Polemik gegen physiologische Experimente bietet und welchen man in der That auch nur unter der Voraussetzung gerechtfertigt ansehen kann, dass er direct zu therapeutischen Zwecken angestellt wurde; denn während des ganzen Versuches ist das Versuchsthier bei vollkommenem Bewusstsein. Man denke sich nun in demselben Zustande einen Menschen, gänzlich bei Besinnung, vollständig gelähmt und ausser Stande, ein Glied zu rühren oder zu sprechen, den Tod vor Augen, und man wird zugeben müssen, dass jeder humane Arzt ein Verfahren, das eine solche Grausamkeit involvirt, ohne Weiteres über Bord werfen wird, sobald sich ihm ein gleich gutes darbietet, welches ohne solche Marter zum Ziele führt. Die Methode ist vielleicht weniger abschreckend, wenn man die Curarisation fortlässt; aber die künstliche Respiration wird weit minder leicht ausführbar und bei Tetanus thoracicus ganz unausführbar, ausserdem bleibt auch hier die mehrstündige Todesangst des Kranken die gleiche, die Anstrengungen des behandelnden Arztes werden nicht gemindert, und der Schrecken der Familienangehörigen wenigstens nicht in irgend wie beträchtlichem Maasse. Es ist unseres Erachtens die Pflicht des Arztes, in einem Falle von Strychnismus den Vergifteten, wenn es geschehen kann, vor den Seelenqualen zu behüten, welche die Integrität des Sensoriums während der Dauer der Behandlung mit sich bringt. Wenn wir ein Medicament besitzen, welches an Sicherheit der Wirkung anderen Strychninantidoten gleichwerthig ist und zugleich durch temporäre Aufhebung des Bewusstseins den Patienten stundenlange Todesqualen erspart, werden wir gewiss geneigt sein, alle übrigen Mittel aufzugeben, welche das Bewusstsein entweder gar nicht afficiren, oder dasselbe nicht völlig aufheben, und aus diesem Grunde ist auch das von mir früher als Strychninantidot proponirte und durch Versuche an Thieren sowohl wie durch die Erfahrung am Krankenbette als sehr wirksam erwiesene Bromkalium als entschieden dem Chloral nachstehend zu bezeichnen, weil dasselbe auch bei Anwendung in sehr grossen Dosen in der Regel das Bewusstsein nicht vollkommen aufhebt, obschon es dasselbe herabsetzt.

Es bedarf wohl keines Beweises, dass ein grosser Theil der günstigen Effecte des Chloralhydrats bei Strychnismus ganz allein darauf beruht, dass dasselbe tiefen Schlaf herbeiführt, in welchem Schall- und Lichteindrücke nicht mehr zum Bewusstsein gelangen und somit ausser Stande sind, reflectorische Krämpfe auszulösen. Es ist, wie ich in den einleitenden Bemerkungen hervorhob, hier

zunimmt, während die entfernte Action zu Folge der verminderten Resorption schwächer ausfällt und langsamer eintritt. Eine Lösung von 1 : 10, wie sie bei unseren letzten Kaninchenversuchen in Gebrauch gezogen wurde, würde eine Spritzenzahl von mindestens 15 bis 20 nothwendig machen, deren Application allerdings kaum etwas Befremdendes hat, wenn wir uns erinnern, dass ein amerikanischer Arzt bei einer Opiumvergiftung ein Liter schwarzen Kaffee unter die Haut injicirt hat, ohne freilich damit besondere Effecte zu erzielen.

Ich habe die Verhältnisse der Anwendung des Chlorals beim vergifteten Menschen mit solcher Ausführlichkeit besprochen, weil ich der festen Ueberzeugung bin, dass das Chloralhydrat unter allen bei Strychninvergiftung in Anwendung zu bringenden dynamischen Antidoten, das von mir proponirte Bromkalium mit inbegriffen, die erste Stelle einzunehmen berechtigt ist und dass es berufen erscheint alle anderen bisher gebräuchlichen Mittel zur Bekämpfung oder Verhütung der tetanischen Anfälle zu ersetzen. Die Vortheile, welche es darbietet, bestehen theils in der grossen und bei bestimmten Dosen des Giftes absoluten Sicherheit seiner antidotarischen Wirkung, theils darin, dass es rascher als manche ähnlich wirkende Medicamente seine Action entfaltet, theils endlich darin, dass es viele Unannehmlichkeiten beseitigt, welche mit dem Gebrauche anderer antidotarischer Behandlungsmethoden verbunden sind. In letzterer Beziehung erinnere ich vor Allem an die künstliche Respiration, welche beim Strychnismus acutus theils für sich, theils nach dem Vorschlage von R. Richter in Verbindung mit Curarisation als Rettungsmittel bei Strychnintetanus auf Grund von Thierversuchen vorgeschlagen ist, ohne meines Wissens jemals beim Menschen Anwendung gefunden zu haben. Ohne uns hier über den vielfach streitigen Werth der künstlichen Respiration weitläufiger auszulassen, die, wie ich früher schon aussprach, ihre günstige Wirkung nur dadurch entfaltet, dass sie dem Erstickungstode im Anfalle vorbeugt, glauben wir, die Benutzung derselben doch als eine für den Arzt ihrer Dauer wegen unbequeme und ermüdende, den Kranken gewiss nicht sonderlich ansprechende und die Umgebung beunruhigende und beängstigende Methode, ohne Widerspruch bezeichnen zu können. Man denke sich das Verfahren so ausgeführt, wie es von Richter bei seinen Strychnin-Curare-Hunden stundenlang, in einem Falle sogar 14 Stunden exercirt wurde: complete Curarisation, Tracheotomie und unausgesetzte Blasebalg-Respiration, die nicht ohne Hülfe eines Assistenten ausgeführt werden kann, und man wird leicht zu der Ueberzeugung gelangen, dass es sich um einen Ver-

die Reflexerregbarkeit entweder sich wie beim normalen Kaninchen verhielt, so dass bei Druck der Pfoten eine Reflexzuckung in durchaus von der Norm nicht abweichender Weise erfolgte, oder geradezu gesteigert erschien, indem bei ähnlicher Reizung die Zuckung stossweise mit vermehrter Schnelligkeit und Intensität eintraf. Man kann den Werth der Ruhe (und folgerichtig des Schlafes) für die Verschiebung der Strychninkrämpfe leicht experimentell darthun. Ich habe wiederholt beobachtet, dass ein mit Strychnin vergiftetes und sich selbst überlassenes, in einem vollständig geräuschlosen Raume verweilendes Kaninchen in der Regel später Krämpfe bekommt als ein solches, welches in einem mit Menschen mehr oder minder gefüllten Raume dieselbe Menge Strychnin erhalten hat.

In den Verhältnissen des Chloralschlafes, namentlich in Hinsicht der Zeit seines Eintritts und seiner Dauer, liegen nun weitere Momente, welche das Chloral als Antidot bei Strychnismus geeigneter als die übrigen in Frage kommenden narkotischen Substanzen, unter denen neben den beiden schon genannten Opium und Cannabis indica noch besonders Chloroform in Betracht kommt, erscheinen lassen.

Dass Opium und Morphium einen günstigen Einfluss bei Strychninvergiftungen haben können, ist eine ausgemachte Sache, und ehe Bromkalium und Chloralhydrat als dynamische Antidote in Frage kamen, erschienen gerade das Opium und sein Hauptalkaloid als der besonderen Berücksichtigung bei der Therapie des Strychnismus acutus werth. So musste ich 1862 in meinem Handbuche der Toxikologie dem Morphium als hauptsächlichsten organischen Antidot die erste Stelle anweisen. Eine oberflächliche Betrachtung der einschlägigen Literatur lässt es freilich fraglich erscheinen, ob dasselbe bei schwerer, durch mehrfach tödtliche Dosis Strychnin bedingter Intoxication ausreicht, da die Casuistik des Strychnismus, bei welcher das Morphium sich bewährte, Medicinalvergiftungen betrifft, die in der Regel durch zwar toxische, aber nicht letale Dosen herbeigeführt werden. Geht man indessen auf die einzelnen Fälle näher ein, so findet man unter ihnen auch solche, in denen Dosen gewirkt hatten, welche die minimal letale Gabe bei Weitem überschritten. In den beiden ersten hierhergehörigen Fällen, welche G. H. Richter[1]) überliefert hat, handelt es sich um die endermatische Application von 1 Dcgrm. Strychnin, welche zu den heftigsten Convulsionen mit röchelnder mühsamer Respiration geführt hatte, Erscheinungen, die

1) Rust's Magaz. Bd. 32. S. 452. Med. Zeitg. des Vereins f. Heilkunde in Preussen. No. 6. 1834.

ein Beispiel gegeben, in welchem der vermeintliche Antagonismus ganz gewiss nicht allein die Schuld an der antidotarischen Verwendbarkeit der deprimirenden Substanz gegenüber der excitirenden hat, sondern die Heileffecte zu einem grossen Theil durch die Wirkung des als Antidot verwendeten Antagonisten auf ein Organ, welches durch die andere giftige Substanz nicht oder nicht wesentlich alterirt wird, resultiren. Dass Strychnin die Functionen des grossen Gehirns nicht wesentlich verändert, ist eine so bekannte Thatsache, dass wir dieselbe mit Belegen zu versehen nicht nöthig haben; eine Steigerung der intellectuellen Fähigkeit ist noch niemals beobachtet worden, eher das Gegentheil [1]), obschon auch das Schwinden des Bewusstseins in einzelnen Fällen von Strychnismus acutus nicht als directe Folge des Strychnins aufzufassen ist. Strychnin steigert allerdings die Erregbarkeit einzelner sensorieller Nerven, namentlich wie dies die bekannten Versuche von Lichtenfels und Fröhlich gezeigt haben, des Olfactorius und wahrscheinlich auch, wenn wir die therapeutischen Effecte des Strychnins bei Amaurose und Amblyopie in Betracht ziehen, des Opticus; in wie weit aber Chloral auf die genannten Nerven im normalen oder übermässig erregten Zustande herabsetzend wirkt, darüber liegen Beobachtungen nicht vor und gerade auf den Sinnesnerven, auf welchen es hier allein ankommen könnte, auf den Acusticus, scheint nach den Erfahrungen der Ohrenärzte über die Einwirkung des Strychnins auf nervöse Taubheit das Alkaloid der Brechnüsse einen erregenden Einfluss nicht zu besitzen. Von einem Antagonismus des Chlorals und Strychnins auf das Gehirn und die sensoriellen Nerven, durch deren Reizung reflectorisch Tetanus erzeugt wird, kann somit die Rede nicht sein. Dass aber wirklich einzig und allein durch die Erzeugung von Schlaf ein günstiger Einfluss auf den Verlauf der Strychninvergiftung erzielt werden kann, beweisen die Erfolge, welche man mit rein hypnotischen Substanzen erhält, denen man eine herabsetzende Wirkung auf die Reflexerregbarkeit gar nicht, oder doch nur in sehr untergeordneter Weise beilegen kann, z. B. mit Morphin, welchem viele Autoren ja geradezu eine Steigerung der Reflexerregbarkeit zutheilen, oder mit dem in Amerika neuerdings als Mittel beim Strychnismus in Mode gekommenen indischen Hanf. Ebenso müssen wir dafür unsere Beobachtung anführen, dass in einzelnen Versuchen bei dem strychninisirten Kaninchen trotz des durch Chloralhydrat bewirkten Schlafes

1) Vgl. über Fälle von Strychninvergiftung, in denen das Bewusstsein getrübt war, A. und Th. Husemann, Pflanzenstoffe. S. 396.

auf Grundlage dieser Fälle kaum zu begreifen, wie Taylor[1]) zu der Behauptung kam: „Opium has been recommended, but there is no evidence, that its employment has been attended with any benefit.“ Boeck vermisst in dem vorliegenden casuistischen Materiale Fälle, welche bei absolut letaler Strychnnindosis die Rettung durch Opiate beweisen. Diese absolut letale Dosis ist sehr schwer zu bestimmen; dass aber unter den mitgetheilten Fällen sich solche befinden, wo die eingeführte Giftmenge ohne Anwendung eines Antidots den Tod des Vergifteten hätte zu Wege bringen können, ist klar. Die Heilkräftigkeit des Morphiums gegen absolut letale Strychnindosen ergibt sich übrigens aus mehreren complexen Vergiftungen mit Strychnin und Morphin. Merkwürdiger Weise führt Taylor[2]) dicht unter seinem skeptischen Urtheile über die Opiumbehandlung des Strychnismus einen solchen Fall aus dem St. Bartholomew's-Hospital an, in welchem nach dem Verschlucken einer spirituösen Lösung von je 4 Gran Strychnin und Morphium Genesung eintrat, obschon die Strychninerscheinungen in heftigem Grade sich zeigten und nicht weniger als 10 Stunden anhielten; in diesem Falle ist allerdings Thierkohle und Magenpumpe in Gebrauch gezogen, aber die mit letzterer entleerten Contenta des Magens enthielten kein Strychnin mehr. Eine Dosis von 4 Gran Strychnin würden wir aber als eine absolut letale, d. h. ohne Intervention eines Gegengiftes oder mechanisch entleerender Mittel den Tod mit Sicherheit herbeiführende bezeichnen. Ich glaube übrigens auch, dass in dem oben erwähnten Falle von Tschepke, welcher die Vergiftung eines Apothekerlehrlings mit 8—10 Gran Strychnin betrifft, die gleichzeitig mit dem Strychnin eingeführte grosse Menge von Morphin einen wesentlichen Antheil an dem günstigen Ausgange gehabt hat. Andererseits aber darf nicht verschwiegen werden, dass in mehreren Fällen von Strychninvergiftung beim Menschen Morphin oder Opium erfolglos angewendet wurden. Sowohl in dem interessanten Falle von Brechnussvergiftung von Jules Cloquet[3]), welchen Orfila in seiner Toxikologie als Muster der Intoxication mit Nux vomica mitgetheilt hat, als in dem wohlbekannten Falle von Blumhardt[4]) erwies sich diese Medication — im ersten Falle Opium, im zweiten essigsaures Morphin — erfolglos.

Thierversuche, welche den Werth der Opiaceen bei der Strych-

1) On Poisons 2e edition. p. 689.

2) Med. Times and Gaz. Apr. 28. p. 423. 1855.

3) Nouveau Journal de med. X. p. 157. 1821.

4) Württemberg. medic. Correspondenzblatt. VII. S. 1. 1837.

ninvergiftung ausser Frage stellen, liegen aus der neuesten Zeit nicht vor. Die ersten Experimente dieser Art haben Pelletier und Caventou, die Entdecker des Strychnins, angestellt[1]; ihr Resultat war, dass nach gleichzeitiger Darreichung von 1 Cgrm. Strychnin, 10—30 Cgrm. Morphin oder 60 Grm. Extractum Opii die tetanischen Anfälle später als gewöhnlich eintreten, ihre Intensität eine geringere ist und die Versuchsthiere in der Regel von der Vergiftung sich erholen. Eine ähnliche Hinausschiebung und geradezu Beseitigung der tetanischen Anfälle, oder anders ausgedrückt, das Vergiftungsbild des Morphinismus acutus an Stelle desjenigen der acuten Strychninvergiftung mit Ausgang in Genesung beobachtete später Rodolfo Rodolfi[2]) bei Hunden, denen er gleichzeitig 5 Cgrm. Morphin und die gleiche Menge Strychnin applicirte. Rodolfi's Versuche haben indessen einen entscheidenden Werth deshalb nicht, weil das Strychnin, dessen er sich bediente, offenbar ein sehr unreines war, indem die Erscheinungen nach eben genannte Menge Strychnin in seinen Versuchen erst in einer Stunde sich einstellten, während, wenn wirklich reines Strychnin angewendet sein dürfte, ganz entschieden der vierte Theil der Zeit hinreichend gewesen wäre, um den Strychnintetanus zu erzeugen. Ausser Rodolfi hat auch Bellini nicht allein vom Morphin, sondern auch vom Narcotin angegeben, dass dasselbe eine Verzögerung der Strychninkrämpfe zu bewirken im Stande sei. Es ist auffallend, dass dem letztgenannten schwach wirkenden Alkaloide des Opiums eine solche Wirkung zukommen soll, welche z. B. dem weit activeren Papaverin von Schroff jun. geradezu abgesprochen wird. Neuere Experimentatoren an Thieren haben im Allgemeinen weit weniger günstige Resultate als Pelletier und Caventou erhalten. Die Versuche, welche z. B. Gallard über die antidotarische Verwendbarkeit des Morphiums bei Strychninvergiftung anstellte und in den Annales d'Hygiène 1865 p. 395 mittheilte, fielen rein negativ aus, mochte dabei die 4- oder 24fache Menge des Antidots angewendet sein. Ebenso ungünstig urtheilt Fröhlich nach seinen unter Rossbach angestellten Versuchen[3]) über den Antagonismus der beiden in Frage stehenden Substanzen.

Auch ich kann nach meinen eigenen Versuchen an Kaninchen über den Antagonismus von Morphin und Strychnin nicht ganz so günstig urtheilen, wie es die älteren Experimentatoren thun. Führt

1) Journal universelle. 1819. Juin. p. 258.

2) Gazz. med. Italiana Lombardia. No. 7. Gaz. hebdom. de med. 1855.

3) Pharmakologische Untersuchungen. Bd. I. S. 210.

man eine letale Dosis Strychnin subcutan ein und applicirt auf dieselbe Weise eine toxische, aber nicht letale Dosis eines Morphinsalzes, z. B. Morphium sulfuricum, so erhält man fast ausnahmslos ein Bild gemischter Vergiftung, ganz analog, wie wir es beim Chloral sehen, wenn wir dasselbe in relativ geringen Mengen anwenden. Aber im ersten Falle kommt es gar nicht selten vor, dass diese Krämpfe zu einer Zeit auftreten, wo das Thier noch nicht im Schlafe sich befindet, und wenn die Dosis des Strychnins eine verhältnissmässig grosse war, z. B. die drei- oder vierfache der minimal-letalen, so kann der tetanische Anfall so schwer sein, dass das betreffende Thier daran zu Grunde geht. Ueberhaupt erschienen uns die ceteris paribus dem Einflusse des Morphins zum Trotz hervortretenden Strychninkrämpfe intensiver als die während der Chloralbehandlung beobachteten. Die Giftmengen, welche wir durch den Einfluss des Morphins unschädlich machen können, stehen hinter den unter Anwendung von Chloralhydrat zu überwindenden eher zurück als dass sie dieselben übersteigen. Wendet man letale Morphindosen an, so wird deren tödtlicher Effect durch die Strychninapplication nicht aufgehoben, so dass auch in dieser Beziehung ein Vorzug dem Chloral gegenüber nicht auftritt. Dass letale Dosen Strychnin und Morphin einander nicht gegenseitig neutralisiren, haben auch meine Versuche bestätigt.

Ich lege indessen Thierversuchen in Bezug auf die Entscheidung des grösseren oder geringeren Werthes der Chloral- oder Morphinbehandlung des Strychnismus eine geringere Bedeutung bei, da die bisher mit reinen Präparaten ausgeführten Versuche die Zahl von 10 nicht überschreitet. Man führt sie übrigens immer noch am besten an Kaninchen aus, wie dies zuerst Pelletier und Caventou gethan haben; wählt man Katzen, so wird man ebensowenig wie beim Chloral zu günstigen Resultaten gelangen, indem man statt der Depression heftige Excitation erhält. Wählt man, wie es Rodolfi gethan, Hunde als Versuchsthiere, so riskirt man auch statt des gewünschten Schlafes ein Vergiftungsbild zu bekommen, wie es der italienische Autor beschreibt, ein unaufhörliches Bedürfniss zum Stuhle, Harnverhaltung, Pruritus, unvollständige Zusammenziehung der Muskeln und eine ganz exquisite Prostration. Manche der letztgenannten Erscheinungen sind übrigens mit völliger Bestimmtheit bei der Anwendung des Morphins in grösseren Gaben beim Menschen gegen Strychnismus zu erwarten, wenn es gelingt den Vergifteten zu retten. Es sind eben die Nebenerscheinungen, welche bei den verschiedensten Individuen so ausserordentlich leicht, selbst

ninvergiftung ausser Frage stellen, liegen aus der neuesten Zeit nicht vor. Die ersten Experimente dieser Art haben Pelletier und Caventou, die Entdecker des Strychnins, angestellt[1]; ihr Resultat war, dass nach gleichzeitiger Darreichung von 1 Cgrm. Strychnin, 10—30 Cgrm. Morphin oder 60 Grm. Extractum Opii die tetanischen Anfälle später als gewöhnlich eintreten, ihre Intensität eine geringere ist und die Versuchsthiere in der Regel von der Vergiftung sich erholen. Eine ähnliche Hinausschiebung und geradezu Beseitigung der tetanischen Anfälle, oder anders ausgedrückt, das Vergiftungsbild des Morphinismus acutus an Stelle desjenigen der acuten Strychninvergiftung mit Ausgang in Genesung beobachtete später Rodolfo Rodolfi[2]) bei Hunden, denen er gleichzeitig 5 Cgrm. Morphin und die gleiche Menge Strychnin applicirte. Rodolfi's Versuche haben indessen einen entscheidenden Werth deshalb nicht, weil das Strychnin, dessen er sich bediente, offenbar ein sehr unreines war, indem die Erscheinungen nach eben genannte Menge Strychnin in seinen Versuchen erst in einer Stunde sich einstellten, während, wenn wirklich reines Strychnin angewendet sein dürfte, ganz entschieden der vierte Theil der Zeit hinreichend gewesen wäre, um den Strychnintetanus zu erzeugen. Ausser Rodolfi hat auch Bellini nicht allein vom Morphin, sondern auch vom Narcotin angegeben, dass dasselbe eine Verzögerung der Strychninkrämpfe zu bewirken im Stande sei. Es ist auffallend, dass dem letztgenannten schwach wirkenden Alkaloide des Opiums eine solche Wirkung zukommen soll, welche z. B. dem weit activeren Papaverin von Schroff jun. geradezu abgesprochen wird. Neuere Experimentatoren an Thieren haben im Allgemeinen weit weniger günstige Resultate als Pelletier und Caventou erhalten. Die Versuche, welche z. B. Gallard über die antidotarische Verwendbarkeit des Morphiums bei Strychninvergiftung anstellte und in den Annales d'Hygiène 1865 p. 395 mittheilte, fielen rein negativ aus, mochte dabei die 4- oder 24fache Menge des Antidots angewendet sein. Ebenso ungünstig urtheilt Fröhlich nach seinen unter Rossbach angestellten Versuchen[3]) über den Antagonismus der beiden in Frage stehenden Substanzen.

Auch ich kann nach meinen eigenen Versuchen an Kaninchen über den Antagonismus von Morphin und Strychnin nicht ganz so günstig urtheilen, wie es die älteren Experimentatoren thun. Führt

1) Journal universelle. 1819. Juin. p. 258.
2) Gazz. med. Italiana Lombardia. No. 7. Gaz. hebdom. de med. 1855.
3) Pharmakologische Untersuchungen. Bd. I. S. 210.

man eine letale Dosis Strychnin subcutan ein und applicirt auf dieselbe Weise eine toxische, aber nicht letale Dosis eines Morphinsalzes, z. B. Morphium sulfuricum, so erhält man fast ausnahmslos ein Bild gemischter Vergiftung, ganz analog, wie wir es beim Chloral sehen, wenn wir dasselbe in relativ geringen Mengen anwenden. Aber im ersten Falle kommt es gar nicht selten vor, dass diese Krämpfe zu einer Zeit auftreten, wo das Thier noch nicht im Schlafe sich befindet, und wenn die Dosis des Strychnins eine verhältnissmässig grosse war, z. B. die drei- oder vierfache der minimal-letalen, so kann der tetanische Anfall so schwer sein, dass das betreffende Thier daran zu Grunde geht. Ueberhaupt erschienen uns die ceteris paribus dem Einflusse des Morphins zum Trotz hervortretenden Strychninkrämpfe intensiver als die während der Chloralbehandlung beobachteten. Die Giftmengen, welche wir durch den Einfluss des Morphins unschädlich machen können, stehen hinter den unter Anwendung von Chloralhydrat zu überwindenden eher zurück als dass sie dieselben übersteigen. Wendet man letale Morphindosen an, so wird deren tödtlicher Effect durch die Strychninapplication nicht aufgehoben, so dass auch in dieser Beziehung ein Vorzug dem Chloral gegenüber nicht auftritt. Dass letale Dosen Strychnin und Morphin einander nicht gegensenseitig neutralisiren, haben auch meine Versuche bestätigt.

Ich lege indessen Thierversuchen in Bezug auf die Entscheidung des grösseren oder geringeren Werthes der Chloral- oder Morphinbehandlung des Strychnismus eine geringere Bedeutung bei, da die bisher mit reinen Präparaten ausgeführten Versuche die Zahl von 10 nicht überschreitet. Man führt sie übrigens immer noch am besten an Kaninchen aus, wie dies zuerst Pelletier und Caventou gethan haben; wählt man Katzen, so wird man ebensowenig wie beim Chloral zu günstigen Resultaten gelangen, indem man statt der Depression heftige Excitation erhält. Wählt man, wie es Rodolfi gethan, Hunde als Versuchsthiere, so riskirt man auch statt des gewünschten Schlafes ein Vergiftungsbild zu bekommen, wie es der italienische Autor beschreibt, ein unaufhörliches Bedürfniss zum Stuhle, Harnverhaltung, Pruritus, unvollständige Zusammenziehung der Muskeln und eine ganz exquisite Prostration. Manche der letztgenannten Erscheinungen sind übrigens mit völliger Bestimmtheit bei der Anwendung des Morphins in grösseren Gaben beim Menschen gegen Strychnismus zu erwarten, wenn es gelingt den Vergifteten zu retten. Es sind eben die Nebenerscheinungen, welche bei den verschiedensten Individuen so ausserordentlich leicht, selbst

nach medicinalen Dosen Morphium eintreten und welche in exquisiterer Weise sich in leichteren Fällen von Morphinismus acutus geltend machen. Eine derselben, nämlich das Auftreten von Pruritus in Verbindung mit einem Exanthem, kam in dem oben besprochenen Falle von Weyand zur Beobachtung und ist auch hier wohl als Folge der Morphineinführung zu betrachten. Man kann für diese Nebenerscheinungen der Opiate allerdings die durch Subcutaninjection von Chloralhydrat resultirenden Abscedirungen in Anrechnung bringen. Wenn wir beide miteinander compensiren, so bleibt doch noch ein anderes Moment über, welches für die Anwendung des Chlorals mit Entschiedenheit spricht. Es ist das frühzeitigere Eintreten der Hypnose, welches wir nach dem Chloral in beträchtlicheren Mengen in höchstens 5—10 Minuten zu erwarten haben. Bekannt ist, dass nach der subcutanen Einspritzung von Morphium in gewöhnlichen Dosen das Auftreten von wirklichem Schlafe keineswegs eine constante Erscheinung ist; nach Eulenburg erfolgt derselbe nur in etwa $^2/_3$ der Fälle. Der Zeitpunkt, in welchem der Schlaf sich einstellt, variirt ausserordentlich; dass es zu wirklicher Hypnose indessen selten vor 20—30 Minuten kommt, ist notorisch, selbst wenn wir die höchsten medicinisch zulässigen Dosen gebrauchen. Dass bei der Benutzung des Morphiums als Antidot des Strychnins keine andere Applicationsweise als die Einspritzung in das Unterhautbindegewebe gewählt werden kann, liegt auf der Hand; dass aber andererseits eine gewöhnliche Dosis (15 Mgrm.) Morphin in dieser Weise applicirt nicht zur Beseitigung der durch Strychnin hervorgebrachten Krämpfe in allen Fällen führt, beweist die Beobachtung von Burow jun.[1])

Kaum eine andere Wirkung als das Opium kann der indische Hanf haben, welchen zuerst Williams in Chicago[2]) und Hemenway[3]) für sich allein, später Johnson[4]) in Verbindung mit Chloroforminhalation in Anwendung brachte. Das Antidot ist bis jetzt auf die Vereinigten Staaten beschränkt geblieben. Die drei Intoxicationen, in denen es in Gebrauch gezogen wurde, nahmen sämmtlich einen günstigen Ausgang, obschon wohl in allen sehr grosse Strychnindosen, in zwei Fällen 5—6 Gran genommen waren. Trotzdem ist die Casuistik nicht völlig concludent für den Werth

1) Deutsche Klin. 1864. No. 34.

2) Philadelphia medic. and surgic. Reporter. Pharm. Journ. and Transact. Juli 1867. p. 98.

3) Pacific Journ. N. S. Vol. I. p. 113. August 1867.

4) New-York medic. Record. No. 20. 1875.

gehen sah, obschon allerdings die Erscheinungen der Strychninintoxication sich dadurch milderten, die tetanischen Anfälle abgekürzt und die tonischen Krämpfe in klonische verwandelt wurden.[1]) Noch ungünstiger urtheilt Gallard, der unter dem Einflusse der Chloroforminhalationen weder die durch Strychnin hervorgebrachten tetanischen Krämpfe sich mindern noch Anästhesie dadurch herbeigeführt sah.

Wenn ich schon den Versuchen an Thieren hinsichtlich der Bedeutung des Morphin und Opium einen sehr untergeordneten Rang ertheilen zu müssen glaubte: so gilt dies in noch weit höherem Maasse von derartigen Versuchen mit Chloroform. Wer wiederholt den Versuch gemacht hat, Hunde oder überhaupt Thiere zu chloroformiren, ohne besondere Vorsichtsmaassregeln dazu zu verwenden, wird zugeben müssen, dass die Inhalation hier meist sehr schlecht von Statten geht und wird es durchaus nicht unbegreiflich finden, dass Gallard bei einem tetanischen Anfalle keine Lösung des Krampfes und keine Anästhesie bekam; denn in einem solchen Paroxysmus sind die ohnehin ungünstigen Bedingungen für die Einathmung einer zur Erzeugung von Anästhesie genügenden Quantität Chloroform noch weit ungünstiger geworden. Man wird auch leicht den Grund einsehen, weshalb Pillwax seine Versuchsthiere nicht retten konnte, denn die meisten Warmblüter toleriren die längere Einführung von Chloroformdämpfen meist schlechter als der Mensch und gehen in der prolongirten Narkose asphyktisch oder synkoptisch zu Grunde. Dass beim Menschen in sehr vielen Fällen mehrstündige Narkosen mit Chloroform unterhalten werden können, ohne dass dadurch die Gesundheit eine Schädigung erfährt, erhält durch die oben aufgeführte Strychninliteratur aufs Neue Bestätigung. In dem Falle von Hamilton wurde die Chloroformnarkose 7 Stunden lang unterhalten. Für die geringere Schädlichkeit beim Menschen spricht auch die grosse Menge Chloroform, welche in einzelnen Fällen in Gebrauch gezogen wurde, um die Lebensrettung der Vergifteten zu bewerkstelligen. Copeland gibt geradezu an, dass er bei seinem Patienten, welcher 5 Gran Strychnin genommen hatte, ein ganzes Pfund Chloroform consumirte, welches der Vergiftete intercurrent im Laufe von 13½ Stunden erhielt, indem Copeland das Mittel keineswegs zur Hervorrufung protrahirter Narkose benutzte, sondern dasselbe nur inhaliren liess, wenn ein Krampfanfall sich eingestellt hatte oder Vorboten desselben bemerklich waren.

1) Wiener medic. Wochenschr. 1857. No. 6 u. 7.

Es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass der grösste Theil des in dem fraglichen Falle consumirten Chloroforms der Atmosphäre und nicht dem Patienten zu Gute kam, aber selbst wenn wir $^2/_3$ abziehen, bleibt die dem Vergifteten zugeführte Menge eine grosse. Trotz diesen Erfahrungen von Hamilton und Copeland aber, welche die Schädlichkeit der längeren Application des Chloroforms und der Verwendung grosser Mengen desselben für diesen Zweck für einzelne Individuen darthun, glauben wir dennoch nicht, dass die Chloroformbehandlung ebenso gefahrlos sei, wie die Chloralbehandlung. Die Gefahr eines plötzlichen Todes in der Chloroformnarkose ist bei einer jeden Anwendung des Chloroforms in Form der Inhalation vorhanden und es ist a priori kein Grund abzusehen, weshalb dieselbe nicht auch bei den mit Strychnin Vergifteten in gleicher Weise anzunehmen wäre.[1]) Diese Gefahren vergrössern sich bei der Chloroformbehandlung des Strychnismus wesentlich, mag man nach Hamilton eine protrahirte Chloroformnarkose oder nach Copeland öfters wiederholte minder tiefe Narkosen mittelst des Anaestheticums erzeugen. In ersterem Falle erregt man eine starke Schwächung des Herzmuskels und eine gesteigerte Tendenz zur Herzparalyse, vergrössert aber zugleich auch die Gefahr der Asphyxie durch Herabsetzung des respiratorischen Centrums; im zweiten Falle vergrössert man die bei jeder neuen Inhalation wiederkehrenden Gefahren des reflectorischen Herzstillstandes (Shock), welcher bekanntlich auch den Tod herbeiführen kann, wenn früher Chloroformnarkosen von derselben Person in normaler Weise überstanden wurden. Die Methode von Copeland, nur bei auftretenden Krampfanfällen zu chloroformiren, halte ich für am wenigsten zweckmässig und ganz entschieden der Chloralbehandlung nachstehend, indem ja dann der Hauptvortheil, den die Behandlung mit narkotischen Medicamenten mit sich führt, die Beseitigung der durch den vorhandenen Zustand nothwendig bedingten Angst durch Aufhebung der Grosshirnfunction, hinwegfällt. Dass übrigens auch die andere Methode, selbst wenn sie eben so gefahrlos wäre wie die Chloralbehandlung, letzterer gegenüber verschiedene Inconvenienzen darbietet, liegt auf der Hand. In dieser Beziehung mag nur daran erinnert werden, dass der durch eine ausreichende Gabe Chloroform erzielte Schlaf der Erneuerung durch Zuführung frischer Quantitäten

1) Liebreich hat freilich das Strychnin gleichzeitig als Antidot des Chlorals und Chloroforms bezeichnet; diese Angabe beruht hinsichtlich des Chlorals auf Irrthum (s. u.), mit dem Chloroform aber hat er m. W. in dieser Richtung bisher niemals experimentirt.

Chloroform bedarf und der Arzt somit häufiger genöthigt ist, mit dem Kranken zu manipuliren, wodurch bei frühzeitigem Erwachen vielleicht geradezu Krämpfe hervorgerufen werden könnten. Dass übrigens wirklich Gefahren durch die protrahirte Chloroformnarkose bei Strychninvergiftung hervorgerufen werden können, dafür findet sich auch eine Andeutung in der bisherigen Literatur. Ich meine den Fall Weyrich[1]), in welchem ein Dorpater Student nach einer Vergiftung mit mindestens 4—5 Gran Strychninum sulfuricum der Chloroforminhalation unterworfen und dadurch von seinen Krämpfen befreit wurde; trotzdem stellte sich aber später plötzlich Icterus und Collapsus ein und der Tod erfolgte plötzlich etwa 45 Stunden nach Aufnahme des Giftes. Da etwas Analoges beim Strychnismus acutus bisher nicht beobachtet wurde, kann die Todesursache in diesem Falle nicht auf das Strychnin bezogen werden und es liegt in der That nahe, hier in erster Linie an das Chloroform zu denken. Bekanntlich hat Nothnagel[2]) bei Thieren constatirt, dass Chloroform zum Auftreten von Gallenfarbstoff im Harn einerseits und zur fettigen Entartung der Herzmusculatur Veranlassung geben kann, und dieses Factum in Zusammenhang mit den Blutveränderungen gebracht, welche Chloroform durch Auflösung von rothen Blutkörperchen hervorzurufen vermag. Da nun der Tod im Collaps bekanntlich sehr häufig im Verlaufe zymotischer Krankheiten mit einer fettigen Metamorphose des Herzmuskels zusammenhängt, dürfte dieselbe auch im Falle von Weyrich in Frage kommen können, und obschon nach den Erfahrungen von Nothnagel Inhalationen am wenigsten leicht dazu führen, dürfte doch bei einer so protrahirten Chloroformnarkose an der Möglichkeit des Zustandekommens einer derartigen Degeneration kaum ein Zweifel obwalten.

Sieht man von den Gefahren ab, welche die Chloroformnarkose mit sich bringt, so gelangt man leicht zu dem Glauben, dass dieselbe zur Behandlung des Strychnismus gewisse Vorzüge vor der Chloralisation besitze. Zunächst ist hier der Umstand in Betracht zu ziehen, dass der Chloroformschlaf früher eintritt als der Chloralschlaf, insofern in der Regel die Stadien der Willkür und der Excitation nach 5—7 Minuten vorüber sind und dem Stadium der Narkose oder Anästhesie Platz machen. Wir haben hier natürlich nur mit den Durchschnittswerthen zu thun und es kann die öftere Erfahrung, dass das Aufregungsstadium mitunter selbst eine Viertel-

1) Petersburger medic. Zeitschr. Bd. XVI. H. 3. S. 125. 1869.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1866. No. 4.

stunde anhält, wohl nicht in Betracht kommen, um im Allgemeinen gegen die Chloroformanwendung benutzt zu werden. Ebensowenig kann man dieses, wie Nussbaum hervorgehoben hat, constant mit Spannung in den Muskeln verbundene Stadium benutzen, um die Chloroformbehandlung der Strychninvergiftung herabzusetzen; denn die betreffende Literatur ergibt durchaus keinen Anhaltspunkt dafür, dass gerade bei Strychninvergifteten das fragliche Stadium mit einer besonderen Gefahr verbunden wäre oder mit grösserer Heftigkeit aufträte. Es würde sich sogar geradezu fragen, ob es nicht möglich ist, die Chloralbehandlung des Strychnismus noch in der Weise zu modificiren, dass man den betreffenden Patienten zuerst chloroformirte und im Chloroformschlaf durch Application von Chloral in geeigneter Weise eine protrahirte Narkose zu Stande brächte. Man würde in einem solchen Falle vielleicht weniger Chloralhydrat nöthig haben. In wie weit eine Prolongation der Chloroformnarkose durch nachträgliche subcutane Injection von Morphin Aehnliches leistet, ist uns aus eigenen Erfahrungen nicht bekannt; dass diese Methode aber die gefahrdrohenden Symptome in Folge des Chloroformirens sich ungehindert entwickeln lässt, wird von Demarquay und Cl. Bernard auf Grund von Experimenten behauptet.[1]) Die vorherige subcutane Injection von Morphin nach dem von Cl. Bernard proponirten Verfahren der Anästhesirung, welche nach den Untersuchungen von Mollow in ausgezeichneter Weise den durch das Chloroform bedingten Gefahren des Shocks und der Asphyxie vorbeugt, kann hier nicht in Frage kommen, weil sie voraussetzt, dass kein periculum in mora existirt. Ebenso kann es sich nicht darum handeln, an Stelle des Chloroforms den von Brodin proponirten Aether zur Anwendung zu bringen; denn wenn auch in der That die Aetherisation minder gefährlich als die Chloroformisation ist, so kommt die Narkose durch Aether doch entschieden weit später als Chloroform- und Chloralschlaf zu Stande, und namentlich ist auch das Excitationsstadium weit länger, wenn wir uns nicht der mit Erstickungsgefahr verbundenen Methode der Anwendung des Anaestheticums unter Ausschluss der atmosphärischen Luft bedienen, wie solche in England neuerdings Lobredner gefunden hat.

Sicher kann man sagen, dass die Chloroformbehandlung beim Strychnismus der Chloralbehandlung entschieden am nächsten kommt. Was man jedoch der ersteren neben der schnelleren Herbeiführung

1) Vgl. Sokolowski, Arbeiten aus dem pharmakologischen Laboratorium zu Moskau. S. 49.

von Schlaf als Vorzüge nachgerühmt hat, ist unseres Erachtens theils irrig, theils irrelevant. Man hat darauf hingewiesen, das Chloroform bewirke leicht Erbrechen und könne dadurch die Menge des eingeführten Strychnins mindern. Hiergegen ist indessen einzuwenden, dass wenn Erbrechen vor dem Eintritt des Stadiums der Narkose im Verlaufe des Chloroformirens sich einstellt, in der Regel die Narkose nicht besonders gut ausfällt, so dass die Vortheile der gewöhnlich incompleten Entleerung des Mageninhalts durch den Nachtheil der unvollständigen Narkose aufgewogen werden. Erfolgt das Erbrechen im Stadium der Narkose selbst, so kann es durch Eindringen der regurgitirten Massen in die Respirationswerkzeuge schädlich wirken; auch wäre denkbar, dass bei nicht völlig completer Anästhesie und Aufhebung des Bewusstseins die Muskelbewegungen zu dem Auslösen reflectorischer Krämpfe Anlass geben können. Wäre bei dem Erbrechen an das nach Beendigung der Chloroformnarkose auftretende gedacht, welches namentlich bei protrahirten Narkosen gewiss nicht ausbleiben wird, so ist dieser unangenehme Abschluss des ganzen Drama durchaus ohne Bedeutung, indem ja dann der Mageninhalt voraussichtlich kein Strychnin mehr enthält, das vielmehr insgesammt resorbirt und später eliminirt resp. destruirt wurde. Ueberhaupt sollte man von einem zufälligen, nicht im Voraus zu berechnenden Umstande kein Aufheben machen. Man hat auch darauf hingewiesen, dass während der Chloroformnarkose es möglich sei, eine Magenpumpe einzuführen und damit während der Narkose das im Magen vorhandene Gift zu entfernen. Diese Möglichkeit hat Phelps (a. a. O.) in dem von ihm mitgetheilten Falle als ein Factum erwiesen. Obschon allerdings die Literatur der Chloralbehandlung des Strychnismus acutus beim Menschen keine analoge Beobachtung aufzuweisen hat, können wir doch ein Uebergewicht des Chloroforms über das Chloral in dieser Beziehung nicht anerkennen, weil unter Anwendung der von mir benutzten Dosen Chloralhydrat bei Kaninchen ein elastischer Katheter durch Schlund und Oesophagus geschoben werden kann, ohne dass Reflexkrämpfe danach auftreten. Im Uebrigen ist ja aber bei der Chloralbehandlung die Entleerung des Giftes, wenn nicht allzuhohe Dosen genommen sind, nicht unumgänglich nothwendig, ja entbehrlich, da durch das fragliche Verfahren das bereits in die Circulation übergegangene Strychnin ausser Stand gesetzt wird, seine tödtlichen Effecte zu äussern, weil es während der Periode des Chloralschlafes Zeit genug hat, theils im Organismus destruirt zu werden, theils denselben auf dem gewöhnlichen Wege mit den Secreten zu verlassen.

Dass in der That die Chloralbehandlung die Elimination des Giftes nicht beeinträchtigt, davon haben wir uns in mehreren der oben mitgetheilten Versuche überzeugen können, indem der Harn der betreffenden Thiere bei Fröschen die Erscheinungen des Strychnismus acutus mit tödtlichem Ausgange hervorrief, mochten dieselben direct in die Flüssigkeit eingetaucht sein oder mochte ihnen das Secret in kleinen Mengen subcutan eingeführt werden. Die Wirkung war im ersteren Falle oft so intensiv, dass an Stelle der sonst zu beobachtenden charakteristischen Reflexkrämpfe jene Sideration erfolgte, welche wir bisweilen bei Einführung colossaler Dosen bei Kaltblütern auftreten sehen. Da eine solche Sideration bei Fröschen und Kröten auch vorkommt, wenn dieselben in stark concentrirte Lösungen stark irritirender Substanzen gebracht werden, offenbar in Folge plötzlicher Aufhebung der Hautathmung, heben wir hervor, dass eine Verdünnung des Harns mit Wasser stattgefunden hatte. Ueberall aber bedurfte es einer Isolation des Strychnins durch Ausschüttelung des Urins nicht, um den physiologischen Nachweis der geschehenen Strychninvergiftung zu führen.

Bei der grossen Aehnlichkeit, welche die Wirkungen des Chloroforms und des Chlorals im Allgemeinen haben, kann es uns nicht verwundern, dass in den oben erwähnten Versuchen von Pillwax mit Chloroform eine Reihe der von uns im Chloralschlaf strychninisirter Thiere beobachteten Erscheinungen und Zustände uns entgegentreten, und dass sich uns unter Berücksichtigung dieser Umstände genau dieselbe Theorie für die Chloroform- und Chloralwirkung in der fraglichen Intoxication ergibt. Wenn wir für das Chloral hervorhoben, dass complete Anästhesie zur Erzielung eines günstigen Erfolges nicht nothwendig, ja nicht einmal wünschenswerth sei, so sehen wir auch beim Chloroform, welches die Anästhesie leichter und sicherer hervorruft, dass trotzalledem ein vollständiges Cessiren der Strychninkrämpfe nicht immer zu Stande kommt. Indem wir durch ein Narcoticum, welches es auch sein mag, die Krämpfe seltener machen, weil wir die Bahnen ausser Thätigkeit setzen, auf denen gewisse äussere Eindrücke zu den krampferregenden Partien des Nervensystems gelangen, oder indem wir die Nerven, welche von diesen Eindrücken getroffen werden, in einen Zustand verminderter Erregbarkeit versetzen, räumen wir damit viele Gelegenheitsursachen, welche zum Auftreten tetanischer Paroxysmen führen können, hinweg. Es bleiben indess noch immer, wie dies Freusberg[1]) in seiner vor-

1) Dieses Archiv. III. H. 3 u. 4. S. 204. H. 5 u. 6. S. 348.

züglichen Arbeit über die Theorie der Strychninwirkung hervorhebt, im Organismus selbst belegene Momente übrig, denen wir einen Einfluss auf die Erregung der Krämpfe zuschreiben können. Wir haben somit die im Chloral- oder Chloroformschlafe hervortretenden Strychninkrämpfe keineswegs als durch directe Reizung der Krampfcentren bedingt zu betrachten. Ich will auf ein Moment hinweisen, das in dieser Beziehung bisher meines Wissens nicht berücksichtigt wurde. Es ist notorisch, dass krampfhafte Erscheinungen bei Individuen, deren Krampfcentren sich in einem Zustande erhöhter Reizbarkeit befinden, auch im Schlafe durch schreckhafte Träume hervorgerufen werden können. Man findet nun freilich in Büchern die Behauptung aufgestellt, dass der Chloralschlaf ohne Träume verlaufe. Es ist dies aber ein Irrthum, wie Jedermann weiss, der den durch die in neuerer Zeit üblich gewordenen kleineren Chloralgaben erzeugten Schlaf aus eigener Erfahrung kennt. Es mag sein, dass bei Anwendung grösserer Chloralmengen auf der Höhe der Wirkung ein Schlaf ohne Träume existirt, aber sowohl im Beginne, als namentlich gegen Ende des durch grosse Dosen herbeigeführten Chloralschlafes sind Träume keine Seltenheit, und in diese Periode fällt die Mehrzahl intensiver Krampfparoxysmen, welche bei der Chloralbehandlung des Strychnismus acutus auftreten. Bei der Unbekanntschaft mit dem Seelenleben der Kaninchen müssen wir freilich darauf verzichten, in Traumgebilden die Ursachen der im Verlaufe der Chloralwirkung beobachteten tetanischen Anfälle zu sehen und wir leisten diesen Verzicht um só leichter, als uns ein besserer Erklärungsversuch für dies Factum zu Gebote steht.

Es kann durchaus darüber kein Zweifel obwalten, dass das Chloral ganz analog dem Chloroform die Reflexfunction des Rückenmarks direct herabsetzt und dass wir hierin einen sehr wesentlichen Antheil an der Wirksamkeit beider Agentien beim Strychnismus erkennen müssen. Die für gesunde Thiere zuerst von Rajewsky (a. a. O.) dargethane Herabsetzung der Reflexerregbarkeit durch Chloralhydrat ist ausserordentlich abhängig von der Dosis, und während wir bei gesunden Menschen und Thieren durch kleine Dosen Chloral kaum eine wesentliche Abweichung von der Norm erzielen, erhalten wir durch sehr grosse letale Dosen und bei hohen, aber nicht tödtlichen Gaben ganz ungemeine Schwankungen im Verlaufe der Narkose, anfangs ein immer mehr zunehmendes Sinken bis zu einem gewissen Punkte, wo dann die Reflexaction allmählich wieder bis zur Norm ansteigt und schon vor dem Aufhören der Hypnose sich kaum noch anders verhält wie vor der Vergiftung. Hiernach

kann es nicht auffällig erscheinen, dass unsere Versuche ein sehr differentes Verhalten des Zustandes der Reflexerregbarkeit während der Chloralbehandlung strychninisirter Thiere ergeben haben, insofern sich zu verschiedenen Zeiten geradezu eine Erhöhung, zu anderen ein nahezu normales Verhalten beobachten lässt. Der grossen Steigerung gegenüber, welche das Strychnin ohne gleichzeitige Anwendung eines die Rückenmarksfunctionen herabsetzenden Gegengifts hervorruft, sehen wir stets eine intensive Herabsetzung, welche schon ihren Ausdruck findet in der offenbaren Verlängerung des Prodromalstadiums in Fällen, wo selbst übermässig grosse Dosen Strychnin zur Verwendung gekommen waren und in dem völligen Ausbleiben der Krämpfe da, wo eine grosse aber nicht tödtliche Dosis Chloralhydrat gegen relativ geringe Mengen Strychnin antidotarisch benutzt war. Ich erinnere in erster Beziehung an den Lapin von 3000 Grm., welcher bei Einführung von 1 Cgrm. Strychninum nitricum erst in 15 Minuten einen tetanischen Anfall bekam. Dieses Intervall verlängert sich in einigen unserer Versuche noch um mehrere Minuten, selbst bis zu 25 Minuten (in Versuch 7, wo ein Thier von 1600 Grm. Schwere 2,25 Mgrm. Strychnin als doppelt tödtliche Dosis erhielt und erst nach Eintritt des Chloralschlafes Tetanus bekam). Nur ausnahmsweise kommen kürzere Intervalle vor, ohne dass sich ein Umstand auffinden liesse, der für den concreten Fall eine Erklärung dieses ungewöhnlichen Verhaltens abgäbe. Dass dabei das relative Verhältniss des gleichzeitig eingeführten Chlorals zu der Strychninmenge die hauptsächlichste Rolle spielt, beweist namentlich der gleichzeitig mit dem letzterwähnten Versuche an einem ganz gleichen Thiere ausgeführte Versuch, wo dieselbe Dosis Strychnin, aber statt 0,8 Chloral nur 0,5 gegeben wurde und das Versuchsthier bereits in 3 Minuten einen ausgebildeten Tetanus bekommt (Versuch 8). Es ist allerdings wohl nicht zu leugnen, dass gerade hier die Hypnose, indem sie das Hinzugelangen verschiedener Reize zum Rückenmark verhindert, mitbetheiligt ist; würde jedoch die Erhöhung der Reflexerregbarkeit in derselben Weise fortbestehen, wie bei alleiniger Einführung von Strychnin, so wäre offenbar manches Geräusch in dem Versuchslocale geeignet gewesen, einen Reflextetanus auszulösen, ehe das Thier in Hypnose verfiel. Direct nachweisen liess sich die relative, d. h. dem Strychnismus gegenüber deutliche Herabsetzung der Reflexerregbarkeit durch die Einwirkung starker sensibler Reize in der Narkose. Hier ergab sich oft genug, dass Kneifen des Schwanzes oder Compression der Pfoten ein sehr energisches Zucken und Zusammenfahren des Körpers

hervorbrachte, heftiger als dies der gleiche Reiz bei einem normalen Thiere gethan haben würde. Wir haben wiederholt dabei das Versuchsthier auf diese Insulte mit jenem kläglichen Wehgeschrei reagiren hören, dessen Bennett in seinen Experimenten als besonders auffällig gedenkt; dasselbe hat aber offenbar nichts mit dem Strychnin zu thun, da es auch bei Thieren, welche grosse Dosen Chloral erhalten haben, in ganz gleicher Manier auftritt, wie dies schon Rajewsky angab. Dagegen ist es uns nur äusserst selten begegnet, einen wirklichen tetanischen Anfall durch eine derartige Irritation zu erzielen, selbst wenn offenbar die Reflexerregbarkeit nicht unter die Norm gesunken war.

Sowohl für das Chloroform als für das Chloral wird als Erfolg bei Thierversuchen eine Verminderung der Intensität der Krampfanfälle in Anspruch genommen. In Bezug auf das Chloralhydrat haben unsere Versuche dies Factum oft genug klar und deutlich ergeben. Die im Chloralschlafe hervortretenden Convulsionen hatten meist nur eine sehr geringe Dauer und sehr häufig trugen sie auch denselben Charakter, welchen Pillwax bei seinen antidotarischen Versuchen mit Chloroform beobachtete: sie waren mehr klonisch als tonisch. Da klonische Krämpfe meist von höher gelegenen Krampfcentren ausgehen, läge die Vermuthung nahe, dass das Chloral in hervorragender Weise deprimirend auf die Rückenmarksaction wirke, dagegen die Krampfcentren im Gehirn und in der Medulla oblongata minder stark herabsetze. Ich kann mich zu dieser Anschauung nicht bekennen, weil ich niemals gesehen habe, dass die durch das Strychnin bei chloralisirten Thieren hervorgerufenen Krämpfe ausschliesslich sich auf Muskeln beschränkten, welche vom Gehirn aus innervirt werden. Die Kiefermuskeln bleiben in den betreffenden Fällen meistens frei; auffällige Bewegungen des Bulbus werden nicht bemerkt. Da wir auch wissen, dass Chloralhydrat in ganz vorzüglicher Weise die durch einzelne, auf jene höher belegenen Krampfcentren wirkende Gifte hervorgerufenen klonischen Convulsionen beseitigt, fällt diese Annahme um so mehr weg, als es überhaupt noch zweifelhaft ist, ob das Strychnin wirklich andere Centren als die im Rückenmark gelegenen afficirt. Da es, wie schon früher Rajewsky richtig angab, ohne Einfluss auf die peripherischen Nerven ist, so möchte ich hier eher eine Einwirkung des Chloralhydrats auf die Muskeln supponiren, durch welche eine tonische Contraction nicht mehr herbeigeführt wird und möchte dieselbe Schwächung der Musculatur auch als Ursache für ein anderes Phänomen ansehen, welches vielleicht noch mehr wie die Umwandelung der tonischen Krämpfe in

klonische überrascht. Es ist dies das Factum, für welches unsere Versuche authentische Belege zur Genüge angeben, dass im Chloralschlafe tetanische Anfälle von verhältnissmässig langer Dauer überstanden werden, welche nach Maassgabe unserer Erfahrungen bei ausschliesslicher Intoxication mit Strychnin ganz gewiss zum Tode geführt haben würden. Wir können dafür kaum einen anderen Erklärungsgrund finden, als dass die Contraction der Thoraxmuskeln unter dem Einflusse des Chlorals nicht in so intensiver Weise erfolgt, dass daraus der Erstickungstod resultirt, mit welchem das Bild des Strychnismus acutus abschliesst. Es ist notorisch, dass bei directer Application von Chloralhydrat in nicht kaustischen Lösungen die Muskelirritabilität herabgesetzt wird, und die Verhältnisse des Herzens bei Einführung von Chloralhydrat in die Jugularis machen eine derartige Action auf die übrigen quergestreiften Muskeln in hohem Grade wahrscheinlich. Das Chloralhydrat theilt diesen herabsetzenden Einfluss auf den Muskeltonus übrigens mit dem Chloroform, dessen relaxirende Wirkung auf Muskeln bekanntlich die verschiedenste therapeutische Verwerthung gefunden hat. Beide Substanzen haben durch diese Einwirkung auf die Musculatur einen Vorzug vor den reinen Narcotica und bilden gewissermaassen eine Combination dieser mit den bei Strychnismus acutus empfohlenen Paralysantien, wie dem Coniin und Curare, welche die Muskeln selbst weniger afficiren als die peripherischen Nerven, dem Nicotin, Physostigmin u. a. welche theils die Muskeln, theils das Rückenmark afficiren. Obschon ja Fälle vorliegen, in denen z. B. unter dem Einfluss des Nicotins Vergiftungen mit letalen Strychningaben zu glücklichem Ende geführt wurden, ist doch der bereits hervorgehobene Umstand, dass bei den meisten dieser Stoffe die Functionen des Grosshirns aufrecht erhalten bleiben, ein solcher, der dieselben als dem Chloralhydrat subordinirt erscheinen lassen muss. Ein weiterer Uebelstand derselben liegt aber darin, dass ihre Dosirung Schwierigkeiten verursacht, indem sie leicht zu completer Paralyse führen, wenn sie in etwas grösseren Mengen eingeführt werden, und dann natürlicherweise selbst Lebensgefahren bedingen, während beim Gebrauch kleiner Mengen viel leichter äussere Reize, welche unvermindert zur Perception gelangen, Reflextetanus hervorrufen. Ich habe mich bereits an verschiedenen Orten über die Schattenseiten der Curarebehandlung ausgelassen und kann daher an dieser Stelle darauf verzichten, die Gründe zu wiederholen, welche gegen Anwendung gerade dieses Antidots beim Menschen sprechen [1]). Dass es gefährlicher sei, mit

1) Vgl. A. u. Th. Husemann, Pflanzenstoffe. S. 399.

hervorbrachte, heftiger als dies der gleiche Reiz bei einem normalen Thiere gethan haben würde. Wir haben wiederholt dabei das Versuchsthier auf diese Insulte mit jenem kläglichen Wehgeschrei reagiren hören, dessen Bennett in seinen Experimenten als besonders auffällig gedenkt; dasselbe hat aber offenbar nichts mit dem Strychnin zu thun, da es auch bei Thieren, welche grosse Dosen Chloral erhalten haben, in ganz gleicher Manier auftritt, wie dies schon Rajewsky angab. Dagegen ist es uns nur äusserst selten begegnet, einen wirklichen tetanischen Anfall durch eine derartige Irritation zu erzielen, selbst wenn offenbar die Reflexerregbarkeit nicht unter die Norm gesunken war.

Sowohl für das Chloroform als für das Chloral wird als Erfolg bei Thierversuchen eine Verminderung der Intensität der Krampfanfälle in Anspruch genommen. In Bezug auf das Chloralhydrat haben unsere Versuche dies Factum oft genug klar und deutlich ergeben. Die im Chloralschlafe hervortretenden Convulsionen hatten meist nur eine sehr geringe Dauer und sehr häufig trugen sie auch denselben Charakter, welchen Pillwax bei seinen antidotarischen Versuchen mit Chloroform beobachtete: sie waren mehr klonisch als tonisch. Da klonische Krämpfe meist von höher gelegenen Krampfcentren ausgehen, läge die Vermuthung nahe, dass das Chloral in hervorragender Weise deprimirend auf die Rückenmarksaction wirke, dagegen die Krampfcentren im Gehirn und in der Medulla oblongata minder stark herabsetze. Ich kann mich zu dieser Anschauung nicht bekennen, weil ich niemals gesehen habe, dass die durch das Strychnin bei chloralisirten Thieren hervorgerufenen Krämpfe ausschliesslich sich auf Muskeln beschränkten, welche vom Gehirn aus innervirt werden. Die Kiefermuskeln bleiben in den betreffenden Fällen meistens frei; auffällige Bewegungen des Bulbus werden nicht bemerkt. Da wir auch wissen, dass Chloralhydrat in ganz vorzüglicher Weise die durch einzelne, auf jene höher belegenen Krampfcentren wirkende Gifte hervorgerufenen klonischen Convulsionen beseitigt, fällt diese Annahme um so mehr weg, als es überhaupt noch zweifelhaft ist, ob das Strychnin wirklich andere Centren als die im Rückenmark gelegenen afficirt. Da es, wie schon früher Rajewsky richtig angab, ohne Einfluss auf die peripherischen Nerven ist, so möchte ich hier eher eine Einwirkung des Chloralhydrats auf die Muskeln supponiren, durch welche eine tonische Contraction nicht mehr herbeigeführt wird und möchte dieselbe Schwächung der Musculatur auch als Ursache für ein anderes Phänomen ansehen, welches vielleicht noch mehr wie die Umwandelung der tonischen Krämpfe in

dadurch Lebensrettung erzielt. Stillé[1]) führt ausser dem erwähnten Falle von O'Reilly, in welchem 6 Gran Strychnin genommen waren, noch einen weiteren von Dr. Smyly an, in welchem ebenfalls eine beträchtliche Quantität Strychnin (4 Gran) ingerirt wurde. Weniger concludent in dieser Beziehung erscheint die neueste Beobachtung von Meikle[2]), da das genommene Brechnusspulver bereits zum grössten Theil durch ein Emeticum mechanisch entfernt war, ehe das Antidot in Klystierform in Anwendung gezogen wurde. Ohne den Werth dieses, bis jetzt auf Grossbritannien und Amerika beschränkt gebliebenen antidotarischen Verfahrens in Abrede zu stellen, glauben wir doch, dass es in keiner Weise mit der Behandlung durch Chloralhydrat rivalisiren kann, welche keine derartigen Spuren ihrer Wirksamkeit im Organismus hinterlässt, wie sie nach Nicotin Tage und selbst Monate hindurch zurückbleiben können. Ueber die Bedeutung des Calabarbohnenextracts für die Behandlung der Strychninvergiftung zu urtheilen, fehlt es bis jetzt an einer genügenden Grundlage. Ashmeod[3]) hat dasselbe beim Menschen mit Glück angewandt, jedoch so, dass er seinen Patienten mit dem Antidot quasi vergiftete. Es war wohl kaum anders zu erwarten als dass nach Darreichung von circa 5 Gran Calabarbohnenextract gegen 1/2 Gran Strychnin starke Erschöpfung eintrat, welche den mehrstündigen Gebrauch von Excitantien nothwendig machte. In wie weit solche Prostration und die von Ashmeod an den folgenden Tagen constatirte Steifigkeit in den Beinen bei geringeren Dosen nicht zur Erscheinung kommen, und ob letztere mit derselben Sicherheit den Tetanus aufheben, darüber klärt uns die bisherige Literatur nicht auf. Bei der bekannten grossen Differenz der Wirksamkeit des Calabarbohnenextracts des Handels möchten wir Versuche über den antidotarischen Werth desselben beim Menschen vorläufig nicht anrathen.

Verfolgen wir jetzt den zweiten Theil der Frage, in wieweit das Strychnin ein Antagonist des Chlorals ist oder richtiger gesagt, ein bei acuter Chloralvergiftung brauchbares Antidot darstellt: so hat die Wiederholung meiner früheren Versuche über diesen Gegenstand durch Herrn Kröger genau dasselbe negative Resultat ergeben. Es konnte dies um so mehr erwartet werden, als das Chloralhydrat in diesen neuesten Experimenten in der nicht kaustisch wirkenden Lösung von

1) Therapeutics and Materia medica. ed. 2. Vol. 2. p. 303.
2) Edinb. medic. Journ. Sept. 1872. p. 236.
3) Edinb. medic. Journ. Sept. 1872. p. 135.

dem Nicotin zu manipuliren als mit dem Chloral, liegt klar zu Tage. Die Erfolge, welche Haughton[1]) erhielt, indem er in Strychninlösung tetanisirte Frösche durch Versetzen in eine schwache Nicotinlösung von ihrem Tetanus erlöste, sind nicht beweisend, da man dasselbe Resultat auch erhält, wenn man in dieser Weise mit Strychnin vergiftete Frösche in destillirtes Wasser (am besten lauwarmes) bringt, wie ich dies bereits früher[2]) angegeben habe. Dass das Nicotin, zumal wegen seiner durch Schroff dargelegten Unzuverlässigkeit in Folge von Zersetzung beim Aufbewahren, ein ziemlich irrationelles Medicament ist, brauche ich hier nicht mehr zu betonen. Wenn daher diejenigen Aerzte, welche bisher auf Grundlage der Beobachtungen von Haughton das Nicotin bei Strychnismus beim Menschen therapeutisch verwertheten, dies in Form von Tabaksinfusen (Tabaksklystieren) thaten, so ist es gewiss kein Fortschritt zu nennen, wenn Mc'Evoy[3]) die Base selbst ins Treffen geführt hat. Das von demselben benutzte Nicotin muss aber nicht gerade sehr stark gewesen sein, da der Vergiftete von diesem Nicotin 6 Tropfen ohne erhebliche primäre Intoxicationserscheinungen ertrug. Desto schlimmer waren die Nachwehen: heftige Kopfschmerzen, Zucken der Glieder, Steifigkeit im Nacken und in den Halsmuskeln am Tage nach der Vergiftung, Nasenbluten, grosse Prostration und Zucken in den Muskeln am dritten Tage, endlich grosse Schwäche und Zittern, das noch mehrere Monate anhielt! Das ist doch gewiss eine so protrahirte Reconvalescenz, wie sie die Literatur des Strychnismus acutus sonst nicht aufzuweisen hat; das sind doch gewiss Erscheinungen, welche bei keiner andern Behandlungsmethode des Strychnismus auftreten! Sicher gehören sie dem Nicotismus an, zu dessen Symptomatologie nach den bekannten Versuchen von Dworzak und Heinrich Kopfschmerz, Schwindel, Abgeschlagenheit, Muskelschwäche, Zittern der Extremitäten und Schüttelkrampf geradezu gehören. Diese starke Prostration nach der Wiederherstellung ist übrigens auch von O'Reilly in dem von ihm mit einem starken Tabaksaufguss behandelten Falle von Strychnismus beobachtet worden. Ein Zweifel darüber, dass Nicotin und nicotinhaltige Drogen im Stande sind, tetanische Krämpfe zu sistiren und den Vergifteten in einem Zustand von Stupor und Halbparalyse so lange zu erhalten, bis Elimination des Strychnins stattgefunden hat, kann durchaus nicht obwalten, und selbst in Intoxicationsfällen mit sehr hohen Dosen ist

1) Dublin quarterly Journ. Aug. 1862.
2) Pflanzenstoffe. S. 475.
3) Brit. med. Journ. 1872. June. 22. p. 660.

dadurch Lebensrettung erzielt. Stillé[1]) führt ausser dem erwähnten Falle von O'Reilly, in welchem 6 Gran Strychnin genommen waren, noch einen weiteren von Dr. Smyly an, in welchem ebenfalls eine beträchtliche Quantität Strychnin (4 Gran) ingerirt wurde. Weniger concludent in dieser Beziehung erscheint die neueste Beobachtung von Meikle[2]), da das genommene Brechnusspulver bereits zum grössten Theil durch ein Emeticum mechanisch entfernt war, ehe das Antidot in Klystierform in Anwendung gezogen wurde. Ohne den Werth dieses, bis jetzt auf Grossbritannien und Amerika beschränkt gebliebenen antidotarischen Verfahrens in Abrede zu stellen, glauben wir doch, dass es in keiner Weise mit der Behandlung durch Chloralhydrat rivalisiren kann, welche keine derartigen Spuren ihrer Wirksamkeit im Organismus hinterlässt, wie sie nach Nicotin Tage und selbst Monate hindurch zurückbleiben können. Ueber die Bedeutung des Calabarbohnenextracts für die Behandlung der Strychninvergiftung zu urtheilen, fehlt es bis jetzt an einer genügenden Grundlage. Ashmeod[3]) hat dasselbe beim Menschen mit Glück angewandt, jedoch so, dass er seinen Patienten mit dem Antidot quasi vergiftete. Es war wohl kaum anders zu erwarten als dass nach Darreichung von circa 5 Gran Calabarbohnenextract gegen 1/2 Gran Strychnin starke Erschöpfung eintrat, welche den mehrstündigen Gebrauch von Excitantien nothwendig machte. In wie weit solche Prostration und die von Ashmeod an den folgenden Tagen constatirte Steifigkeit in den Beinen bei geringeren Dosen nicht zur Erscheinung kommen, und ob letztere mit derselben Sicherheit den Tetanus aufheben, darüber klärt uns die bisherige Literatur nicht auf. Bei der bekannten grossen Differenz der Wirksamkeit des Calabarbohnenextracts des Handels möchten wir Versuche über den antidotarischen Werth desselben beim Menschen vorläufig nicht anrathen.

Verfolgen wir jetzt den zweiten Theil der Frage, in wieweit das Strychnin ein Antagonist des Chlorals ist oder richtiger gesagt, ein bei acuter Chloralvergiftung brauchbares Antidot darstellt: so hat die Wiederholung meiner früheren Versuche über diesen Gegenstand durch Herrn Kröger genau dasselbe negative Resultat ergeben. Es konnte dies um so mehr erwartet werden, als das Chloralhydrat in diesen neuesten Experimenten in der nicht kaustisch wirkenden Lösung von

1) Therapeutics and Materia medica. ed. 2. Vol. 2. p. 303.
2) Edinb. medic. Journ. Sept. 1872. p. 236.
3) Edinb. medic. Journ. Sept. 1872. p. 135.

1 : 10 in Anwendung gebracht wurde, bei welcher die gesammte Menge des Chlorals zur Resorption gelangte, während bei den früher von mir benutzten concentrirten Lösungen, wie ich oben nachwies, die Möglichkeit vorliegt, dass ein grösserer oder geringerer Theil des Chlorals im Unterhautzellgewebe an Eiweiss gebunden und dadurch der Einwirkung auf die Nervencentra entzogen wird.

Dass sich tödtliche Dosen von Strychnin und Chloral nicht einfach neutralisiren, ist auch von früheren Beobachtern, z. B. Arnould hervorgehoben worden. Reicht man solche gleichzeitig in der oben angegebenen Weise, so dass die Hälfte des Chlorals zuerst, dann das Strychnin und hierauf der Rest des Chlorals applicirt wird, so kann es zu kurz vorübergehenden, meist aber höchst rudimentären tetanischen Krämpfen kommen; aber sehr rasch macht sich hier die Chloralnarkose geltend und der Fall verläuft als Chloralismus acutus ununterbrochen bis zum Tode. Injicirt man die letale Quantität Chloral zuerst und lässt das Versuchsthier in exquisiten Chloralschlaf verfallen, so tritt nach Injection der letalen Strychnindosis kein tetanischer Anfall mehr auf; vielmehr geht das Versuchsthier unter allmählicher Steigerung der Chloralintoxicationssymptome zu Grunde. Durch eine solche Einspritzung wird der zeitliche Verlauf des Chloralismus acutus in keiner Weise prolongirt, ausserdem tritt aber auch nicht einmal vorübergehend eine durch die Strychnininjection etwa veranlasste Alteration der durch das Chloralhydrat bedingten Herabsetzung der Respiration und des Herzschlages ein. In gleicher Weise setzt auch das durch das Chloral bedingte Sinken der Temperatur seinen Lauf ununterbrochen fort. Zum Belege für diese Thatsachen lassen wir folgenden Versuch sprechen:

Versuch 16. (K.) Ein graues Kaninchen von 1900 Grm. Schwere, welches um 2 h. 50 m. eine Temperatur von 38,4 ⁰ und 40 Respirationen in 15 Secunden darbietet, erhält um 2 h. 55 m. 1,4 Grm. Chloralhydrat in 10 procentiger Lösung unter die Rückenhaut injicirt. Die Verhältnisse der Temperatur und Respiration stellten sich darauf folgendermaassen:

3 h 2 m T. 38⁰. R. 12.
3 h 7 m T. 37,7⁰. R. 10.
3 h 10 m T. 37,4⁰. R. 7.

Um 3 h. 20 m. wird 1,25 Mgrm. Strychninum nitricum unter die Rückenhaut gespritzt. Temperatur und Respiration verhalten sich danach folgendermaassen:

3 h 30 m T. 36,1⁰. R. 3.
3 h 33 m T. 36,0⁰. R. 3.
3 h 40 m T. 35,7⁰. R. 3.
3 h 43 m T. 35,4⁰. R. 3.

4 h 5 m T. 34,2 °. R. 3.
4 h 15 m T. 34,0 °. R. 2.
4 h 20 m T. 38,8 °. R. 2.

Um 4 h. 21 m. ist kein Athem mehr zu bemerken, der Herzton ist noch schwach auscultatorisch wahrnehmbar. Bei der Section Lungen sehr blutreich, an den Rändern stark emphysematös. Herz mit dunklem Blute gefüllt. Leber und Nieren sehr blutreich; Hirn und Hirnhäute blass, blutarm.

In dem mitgetheilten Fall gewinnt es fast den Anschein, als habe die nachträglich dargereichte tödtliche Strychningabe geradezu schädlich gewirkt. Das Sinken der Temperatur und der Respiration ist unmittelbar nach der Strychnininjection ein so rapides, wie wir es vorher nicht vermutheten. Indessen kommen auch im Verlaufe von Chloralismus acutus derartige plötzliche Abfälle während der Narkose nach anfänglich langsamem Sinken der Athemzahlen und der Temperatur vor, so dass wir nicht mit Sicherheit eine Mitwirkung des Strychnins in Anspruch nehmen dürfen und die Coincidenz der bezüglichen Abfälle mit der Strychnininjection vielleicht nur als eine zufällige betrachten müssen. Regel ist wenigstens ein stetiger Abfall der Athemzahl und der Eigenwärme nach Strychnineinführung in tiefer Chloralnarkose. In dieser Beziehung führe ich noch den folgenden Fall an, welcher dadurch besonderes Interesse darbietet, dass das Versuchsthier eine auffallende Resistenz gegen Chloralhydrat zeigte und nach einer dem Körpergewichte gemäss berechneten minimalen letalen Dose Chloralhydrat trotz der Strychnineinführung mit dem Leben davon kam.

Versuch 17. (K.) Ein schwarzes Kaninchen von 2000 Grm. Schwere, welches um 2 h. 5 m. eine Temperatur von 38,0 ° und 45 Respirationen in 1/4 Minute zeigte, erhält um 2 h. 10 m. subcutan eine Lösung von 1,5 Chloralhydrat in 15 Grm. Wasser. Es werden darauf folgende Zahlen für Respiration und Temperatur aufgezeichnet:

2 h 45 m T. 37,6 °. R. 10.
3 h — m T. 36,4 °. R. 8.
3 h 10 m T. 36,2 °. R. 8.
3 h 17 m T. 36,0 °. R. 8.
3 h 32 m T. 35,4 °. R. 8.
3 h 45 m T. 34,7 °. R. 8.
3 h 50 m T. 34,6 °. R. 8.
4 h — m T. 34,4 °. R. 8.
4 h 25 m T. 34,1 °. R. 8.

Um 4 h. 30 m. erhält das Thier 1,30 Grm. Strychninnitrat. Temperatur und Respiration bleiben sich hier in den nächsten 4 Stunden vollkommen gleich, so dass bei mehrmaligen Zählungen, resp. Messungen Respiration stets auf 8 und Temperatur = 34,1 ° ermittelt wird. Kurz nach 6 h. zeigt sich eine erfreuliche Wendung zum Bessern, nämlich:

können, wenn er den letzten von uns mitgetheilten Kaninchenversuch mit dem Falle von Levinstein in Parallele stellt.

In dem Levinstein'schen Falle muss es überraschen, dass 3 Mgrm. Strychnin subcutan bei einem in tiefer Chloralnarkose befindlichen Menschen derartige Convulsionen erregen, wie sie der Autor schildert. Es ist das eine Dosis, welche bei subcutaner Injection an einem Menschen, dessen Centren in normaler Weise reagiren, keine Nebenerscheinungen bewirkt. Die Einzeldose für das Strychnin in subcutaner Injection wird von den meisten Autoren geradezu höher genommen und einzelne derselben, z. B. Lorent und Fronmüller sind sogar bis 15 oder 30 Mgrm. gestiegen. Eulenberg[1]) gibt 3—7½ Mgrm. als die von ihm subcutan injicirten Einzeldosen von Strychnin an und hebt ausdrücklich hervor, dass erst nach Dosen von 6 Mgrm., somit nach doppelt soviel wie Levinstein gebrauchte, Vibrationen in den Extremitäten, Ziehen und Spannung in den Kaumuskeln, so wie erhöhte Empfänglichkeit gegen äussere Reize, eintreten. Bois hat selbst bei Kindern höhere Dosen als 3 Mgrm. in Anwendung gebracht und erst nach 4 Mgrm. Nebenerscheinungen in der bekannten Richtung beobachtet. Diesen Facta gegenüber hat das Auftreten von tonischen Krämpfen nach hypodermatischer Application von 3 Mgrm. Strychninum nitricum bei einem Individuum, welches 24 Grm. krystallisirtes Chloralhydrat verschluckt hatte und bei welchem das Mittel erst zur Anwendung kommt, nachdem nicht allein tiefe Narkose, sondern geradezu Collapsus eingetreten war, etwas höchst Befremdendes, zumal wenn man noch ausserdem bedenkt, dass bei Thieren selbst tödtliche Gaben von Strychnin, wenn sie in tiefer Narkose durch Chloral subcutan injicirt werden, keine Convulsionen erregen, und dass bei Anwendung relativ grosser, aber nicht letaler Dosen Chloral entschieden toxische, aber ebenfalls nicht letale Gaben Strychnin ihre Action durch krampfhafte Symptome nicht manifestiren.

Befremdend ist auch die Temperatursteigerung in dem Levinstein'schen Falle, insofern dieselbe von der vorhergehenden Strychnininjection abhängig gedacht wird. A priori liegt es nahe, gerade in Bezug auf die Temperatur einen Antagonismus des Strychnins und des Chlorals zu vermuthen. Nach den Untersuchungen von Falck sen. gehört das Strychnin zu denjenigen Giften, welche in hervorragender Weise steigende Temperaturcurven hervorrufen. Die herabsetzende Wirkung des Chlorals auf die Temperatur ist schon

1) Die hypodermatische Injection. 3. Auflage. S. 203.

den ersten Experimentatoren aufgefallen, so B. W. Richardson[1]) und Hammarsten[2]), welcher letztere schon zeigte, dass in tödtlichen Fällen bei Thieren der Abfall 6° und darüber betragen kann und dass die verminderte Temperatur vorzugsweise auf einer Verringerung der Wärmeproduction beruht. Wir haben oben durch Versuche dargethan, dass, wenn mit tödtlichen Dosen Chloral vergiftete Thiere die Strychnininjection zu einer Zeit erhalten, wo bereits ein starkes Sinken der Temperatur stattgefunden hat, selbst tödtliche Dosen Strychnin den weiteren Abfall der Eigenwärme nicht aufhalten. Andererseits bin ich im Stande, auf Grund von Beobachtungen zu behaupten, dass wenn man Kaninchen eine starke, aber nicht tödtliche Gabe Chloral gleichzeitig mit einer letalen Dosis Strychninnitrat applicirt, in Bezug auf die Verhältnisse der Temperatur genau diejenigen Erscheinungen sich ergeben, welche die starke aber nicht tödtliche Chloralnarkose charakterisiren. Wir haben nicht Gelegenheit gehabt, bei derartigen Versuchsthieren exquisite Anfälle von Tetanus zu beobachten; rudimentäre Anfälle bewirken keine Temperatursteigerung, welche nach exquisiten tetanischen Paroxysmen vielleicht auch im Chloralschlafe nicht ausbleibt. Die Steigerung der Temperatur bei Strychninvergiftung bis zum Tode, ja über denselben hinaus, ist zweifelsohne nicht die Folge einer directen Einwirkung des Strychnins auf den Stoffumsatz, sondern resultirt secundär aus der hochgradig gesteigerten Muskelaction, deren Wirkung sich über den tetanischen Anfall hinaus erstreckt und in Fällen, wo dieser den Tod herbeiführt, noch durch eine postmortale Steigerung der Temperatur zu erkennen gibt. Bei gleichzeitig mit Strychnin und Chloral vergifteten Thieren haben wir letztere nie beobachtet.

Ich schalte hier zwei Versuche ein, welche die Identität des Verhaltens der Temperatur im tiefen Chloralschlafe mit oder ohne gleichzeitige Einführung einer letalen Strychnindosis darthun, ja bei denen sogar das Thier, welches das Strychnin bekommen hat, einen tieferen Temperaturabfall zeigt als das mit der gleichen Menge Chloral betäubte.

Versuch 18..

Schwarzes Kaninchen 1700 Grm.

Temp. 38,6° 42 Resp.
2 h 30 m 0,7 Chloral.
2 h 33 m 1,25 Mgrm. Str.

Versuch 19.

Graues Kaninchen 1700 Grm.

Temp. 38,8° 40 Resp.
2 h 35 m 0,7 Chloral.
2 h 41 m 38,0° 28

1) Medic. Times and Gaz. Oct. 30. Nov. 6. 1870.

2) Upsala Läkareförenings Förhandlingar. Bd. V. H. 5. 424. 1870.

2 h 40 m 38,0°	16	2 h 50 m 37,8°	14
2 h 45 m 37,7°	14	3 h 3 m 37,5°	12
3 h — m 37,1°	12	3 h 22 m 37,1°	10
3 h 10 m 37,0°	10	4 h 4 m 36,3°	8
3 h 35 m 35,8°	9	4 h 15 m 35,7°	8
4 h 12 m 34,5°	9	4 h 55 m 35,3°	8
4 h 40 m 34,3°	9	5 h 20 m 35,0°	8
5 h 38 m 33,5°	9	6 h 10 m 34,2°	8
6 h 20 m 34,0°	10	7 h 42 m 37,3°	15
7 h 40 m 37,4°	20		

Nach 8 Uhr waren beide Thiere gleich munter.

Wir lernen aus diesen Versuchen auch, dass die Temperatur selbst dann noch sinken kann, wenn die Respiration längere Zeit hindurch auf demselben Niveau verharrt. Wir haben im Experimente 18 fast 2 Stunden lang dieselbe Respirationszahl (9), während in dieser Zeit noch eine Abnahme von 35,8° auf 34,0° vor sich geht, und noch bedeutender ist das Sinken der letzteren im Experimente 19, wo bei gleichbleibender Respirationszahl von 8 im Laufe von 2 Stunden und 6 Minuten das Thermometer im Mastdarm noch um 2,1° herabgeht.

Werfen wir die Frage auf, wodurch in Liebreich's und Bennett's Thierversuchen die Täuschung veranlasst wurde, durch welche diese Forscher zu der Annahme einer günstigen Beeinflussung des Verlaufes der Chloralvergiftung gelangt sind, welche allerdings Bennett in weit beschränkterem Maasse wie Liebreich concedirt, so ist nach den weiter oben gegebenen Auseinandersetzungen die Beantwortung derselben ohne besondere Schwierigkeit. Wenn die Angaben über die Anordnung der ersten Versuche Liebreich's in den Sitzungsprotokollen der Berl. medic. Gesellsch. als authentisch betrachtet werden können, so erscheint sie allerdings als fehlerhaft, insofern der Beweis darin vollständig mangelt, dass das angeblich durch Strychnin gerettete Versuchsthier wirklich durch die dargereichte Chloralmenge den Tod gefunden habe; denn dasselbe wurde später nicht dem Experimentum crucis unterworfen und die Wirkung der gleichen Menge Chloral an demselben geprüft, sondern es wurde demselben die antidotarisch benutzte tödtliche Strychningabe beigebracht, an welcher es selbstverständlich auch zu Grunde ging. Diese Versuche sind daher wohl concludent für den antidotarischen Einfluss des Chlorals auf Strychnin, aber nicht umgekehrt für denjenigen des Strychnins auf Chloral. Etwas anders ist die Versuchsanordnung in der Mittheilung, welche Liebreich der

Pariser Académie durch Wurtz[1]) zukommen liess, insofern dabei nicht das aus dem Chloralkoma gerettete Thier, sondern ein drittes gleichartiges Kaninchen mit der antidotarisch verwendeten Strychningabe getödtet wird. Das beweiskräftige Experiment für die Wirksamkeit des Chlorals als Antidot des Strychnins fehlt aber auch hier: es ist nicht geprüft worden, ob das „gerettete" Kaninchen wirklich durch die in Gebrauch gezogene Menge Chloral getödtet worden ist. Es ist daher wohl möglich, dass Liebreich das Unglück gehabt hat, bei seinen ersten Versuchen auf eines jener gegen Chloral überaus unempfänglichen Kaninchen zu stossen und dass dieses den ersten Anstoss zu der Entdeckung des vermeintlichen Antagonismus gegeben hat. Da wir aber annehmen dürfen, dass Liebreich's Versuche sich nicht bloss auf die beiden oben hervorgehobenen, in den Metropolen Deutschlands und Frankreichs zur Veröffentlichung gebrachten Kaninchenversuche beschränkt haben, sondern dass er die überaus wichtige Sache mit einer ausreichenden Zahl von Versuchen klar zu stellen sich bemüht hat, möchte sich die Annahme, dass er überall durch Refractäre getäuscht worden sei, kaum aufrecht erhalten lassen, obschon allerdings derartige Chloralrefractäre häufiger vorkommen, als man von vornherein anzunehmen geneigt sein möchte. Ich will in dieser Beziehung nur erwähnen, dass bei den Versuchen des zweiten, für den fraglichen Antagonismus plaidirenden Autors, Bennett[2]), von 20 mit einer tödtlichen Dosis Chloral vergifteten Kaninchen, welche danach eine nicht tödtliche Dosis Strychnin erhielten, 8 die Vergiftung überstanden, dass aber von diesen 8 wiederum 4 die in dem ersten Versuche erhaltene Dosis Chloralhydrat auch ohne gleichzeitige Anwendung von Strychnin oder einem sonstigen Antidot tolerirten. Da, abgesehen von der nicht tödtlichen Dosis Strychnin, welche Bennett bei seinen desfallsigen Versuchen in Gebrauch zog, die letzteren unter weit günstigeren Verhältnissen, nämlich bei gleichzeitiger Darreichung von Gift und Gegengift, angestellt wurden, so bleibt es unerklärlich, dass Liebreich bei seinen Versuchen nicht auch Misserfolge gehabt haben sollte, welche den fraglichen Antagonismus in einem mehr dubiösen Lichte erscheinen liessen.

Für die Erfolge, welche Bennett, der sich vor einer Täuschung durch Refractäre möglichst zu schützen suchte, bei seinen 20 Experimenten erhielt, wonach gemäss den eben gemachten Zahlenan-

1) Compt. rend. LXX. p. 403. 1870.
2) Brit. med. Journ. 1874. Vol. II. p. 1029.

gaben ¹/₅ der durch Chloral in minimal letaler Gabe vergifteten Kaninchen gerettet wurde, müssen wir aber die Anwendung allzu concentrirter Lösungen des Chloralhydrats als einzigen Erklärungsgrund ansehen. Selbst bei den Thieren, welche bei Wiederholung der gleichen Chloralgabe getödtet wurden, können wir es nicht als erwiesen gelten lassen, dass sie die erste Dosis unter dem Einflusse des Strychnins überstanden haben; indem das in concentrirter kaustischer Solution subcutan injicirte Chloralhydrat bald in grösserer und bald in geringerer Menge vom Eiweiss gebunden wird, kann sich die ohnehin nur wenig über die minimale letale Dosis gesteigerte Quantität in dem einen Falle leicht beträchtlich verringern, so dass die zur Resorption gelangte Menge des Giftes nicht mehr zur Tödtung des Thieres ausreicht, während im zweiten Falle, selbst bei dem nämlichen Thiere, die kaustische Wirkung schwächer hervortritt und in Folge davon der letale Gesammtbetrag vom Blute aufgenommen wird und selbstverständlich den Tod herbeiführt. Bei Liebreich vermissen wir freilich die Angabe der gewählten Concentration; es ist mir aber sehr wahrscheinlich, dass dieselbe Fehlerquelle auch für den Ausfall seiner Versuche verantwortlich gemacht werden muss.

Eine andere Frage drängt sich noch auf: Wie ist es möglich, dass die Doctrin der günstigen Wirkung von Strychnin auf den Verlauf der Chloralvergiftung sich Jahre lang gewissermaassen als Dogma bei den praktischen Aerzten halten kann, ohne dass die in den verschiedensten Ländern auf Grund umfassender Versuche dagegen erhobenen Einwendungen beachtet werden, so dass man noch im Jahre 1873 in der deutschen Metropole sich bemüht, einen durch Chloral Vergifteten mittelst Strychnin das Leben zu retten. Es hängt dies nach meiner Ueberzeugung wesentlich zusammen mit einer falschen Anschauung, welche über das Wesen der Chloralvergiftung und namentlich über das Wesen des Chloraltodes sich eingebürgert hat. Aus der Angabe Liebreich's in seiner Monographie des Chloralhydrats, dass dasselbe zuerst lähmend auf das Gehirn, dann auf das Rückenmark und schliesslich auf das Herz wirke, hat man den Schluss gezogen, dass der Tod durch Chloralhydrat all überall vom Herzen ausgehe, durch Lähmung des Herzens bedingt werde. Wie ich bereits vor vielen Jahren [1]) angegeben habe, ist dies keineswegs der Fall, vielmehr stirbt ein grosser Theil der mit

1) Die Vergiftung mit Chloralhydrat und ihre Behandlung. Neues Jahrbuch f. Pharmacie. Bd. XXXV. S. 1. 1870.

Chloral vergifteten Thiere entschieden nicht durch Herzlähmung, sondern durch eine Lähmung des respiratorischen Centrums und man findet daher die Respiration vor dem Herzschlage cessirend. Gar nicht selten nehmen wir bei sofortiger Eröffnung des Thorax durch Chloral getödteter Kaninchen ein spontanes Fortpulsiren der Vorhöfe und selbst des Ventrikels wahr und die elektrische Reizbarkeit zeigt sich zwar herabgesetzt, aber doch deutlich erhalten. Unter den eben mitgetheilten Versuchen, in denen mit Strychnin vergiftete Versuchsthiere unter dem Einflusse einer allzugrossen Quantität Chloralhydrat zu Grunde gingen, befinden sich Versuchsprotokolle, welche dies bezeichnete Verhalten angeben. Man könnte denken, dass gerade in solchen Fällen das Strychnin einen günstigen Einfluss auf das Herz ausgeübt und dasselbe functionsfähig erhalten habe und dass damit die Theorie Liebreich's, auf welcher er die Möglichkeit einer günstigen Wirkung von Strychnin auf Chloralvergiftung basirte, eine Bestätigung erhalte. Indessen kommt das Verhalten des Herzens ebenso häufig vor beim reinen Chloraltode. Ich will damit natürlicherweise keineswegs in Abrede stellen, dass bei der Chloralvergiftung überhaupt nicht auch Fälle vorkommen, in denen eine exquisite Lähmung des Herzens sich nachweisen lässt und in welchen ganz analog wie bei tödtlich endenden Chloroformnarkosen das Herz vor dem Sistiren der Respiration oder gleichzeitig mit derselben seine Thätigkeit einbüsst. Noch viel weniger stelle ich in Abrede, dass die Herabsetzung der Herzthätigkeit, die Schwäche und Retardation des Herzschlages, welche das Chloralhydrat bedingt, von wesentlichem Einflusse auf den letalen Verlauf seien, indem dadurch die durch die schwache Athmung gehemmte Oxydation noch mehr herabgesetzt wird. Will man das als einen Tod durch cardiopulmonäre Asphyxie bezeichnen, wie z. B. Laborde den Tod durch Trimethylamin genannt hat, so habe ich gerade bei Chloralvergiftung nichts dagegen einzuwenden; aber jedenfalls sind die Lungen dann weit mehr betheiligt als das Herz. Der Sectionsbefund mit Chloral vergifteter Thiere bietet in der That oft einen ganz eigenthümlichen Befund der Lungen dar, wie solcher in den eben mitgetheilten Protokollen mehrmals erwähnt worden ist. Die Blutfülle spielt dabei eine untergeordnete Rolle, indem bald Hyperämie, bald Anämie besteht; charakteristisch ist dagegen die eigenthümliche teigige Beschaffenheit, die Durchtränkung mit seröser Flüssigkeit, welche bei Schnitten durch das Parenchym als mehr oder minder

1) Vgl. Gaz. hebd. de méd. 1875. No. 40.

blutig gefärbte, wenig schaumige Masse hervorquillt, der geringe Luftgehalt, endlich das Vorhandensein einer gleichartigen Flüssigkeit auf der Bronchialschleimhaut, womit das stertoröse Athmen der vergifteten Thiere correspondirt. In einzelnen Fällen kommt Randemphysem vor, exquisit namentlich in solchen, wo starke Dosen Strychnin und Chloralhydrat neben einander zur Wirkung gelangten, selten bei reiner Chloralvergiftung. Dieser Befund in den Lungen ist als eigenthümliche Chloralwirkung um so mehr anzusehen, als sich auch bei den bekannten Versuchen von Héger über die Einwirkung verschiedener Substanzen an exstirpirten Organen mit künstlicher Circulation unter Anwendung von Chloralhydrat ödematöse Infiltration der Lungen ergeben hat. Dass das Strychnin dem Auftreten dieser ödematösen Infiltration bei Lebzeiten nicht entgegenwirkt, davon legen unsere Versuchsprotokolle hinlänglich Zeugniss ab und wie das Strychnin dieses, den Eintritt der Asphyxie fördernde Moment nicht hinwegzuräumen vermag, so vermag sie auch die Herabsetzung und schliessliche Vernichtung des respiratorischen Centrums durchaus nicht zu verhindern. Darüber dass in den meisten Fällen von Chloralvergiftung beim Menschen als Todesursache Asphyxie anzusehen ist, hege ich gar keinen Zweifel. Es gibt nur sehr wenige Fälle, wo nach dem Genusse einer grossen Quantität Chloral der Tod so plötzlich erfolgt ist, dass wir ihn als einen syncopalen bezeichnen können. Die mir bekannten Chloraltodesfälle beim Menschen mit dem rapidesten Verlauf sind die beiden von Jolly[1]) aus dem Würzburger Juliushospital mitgetheilten, in welchen Geisteskranke nach einem Schlaftrunke von je 5 Grm. in weniger als einer Viertelstunde zu Grunde gingen. Aber höchstens in einem dieser Fälle, und zwar in demjenigen, welcher am längsten dauerte, ist der Tod vielleicht als syncopaler anzusehen, dann in dem rapider verlaufenen Falle fand sich ein exquisites acutes Lungenödem, das wir nach unseren Befunden an Thieren selbstverständlich als Todesursache ansehen müssen. Uebrigens deutet auch in dem andern Falle die dunkle und flüssige Beschaffenheit des Blutes auf Erstickungstod hin. In allen solchen Fällen von Chloralismus acutus mit protrahirterem Verlaufe, selbst wenn die Vergiftung durch weit grössere Mengen Chloralhydrat herbeigeführt war, finden wir bei Lebzeiten, wenn überhaupt Zuverlässiges über die Symptome zu eruiren ist, Andeutungen für das Vorhandensein respiratorischer Störungen, und sehr häufig halten es die behandelnden Aerzte für

1) Bayersch. ärztl. Intelligenzbl. 1872. 13. 14.

Chloral vergifteten Thiere entschieden nicht durch Herzlähmung, sondern durch eine Lähmung des respiratorischen Centrums und man findet daher die Respiration vor dem Herzschlage cessirend. Gar nicht selten nehmen wir bei sofortiger Eröffnung des Thorax durch Chloral getödteter Kaninchen ein spontanes Fortpulsiren der Vorhöfe und selbst des Ventrikels wahr und die elektrische Reizbarkeit zeigt sich zwar herabgesetzt, aber doch deutlich erhalten. Unter den eben mitgetheilten Versuchen, in denen mit Strychnin vergiftete Versuchsthiere unter dem Einflusse einer allzugrossen Quantität Chloralhydrat zu Grunde gingen, befinden sich Versuchsprotokolle, welche dies bezeichnete Verhalten angeben. Man könnte denken, dass gerade in solchen Fällen das Strychnin einen günstigen Einfluss auf das Herz ausgeübt und dasselbe functionsfähig erhalten habe und dass damit die Theorie Liebreich's, auf welcher er die Möglichkeit einer günstigen Wirkung von Strychnin auf Chloralvergiftung basirte, eine Bestätigung erhalte. Indessen kommt das Verhalten des Herzens ebenso häufig vor beim reinen Chloraltode. Ich will damit natürlicherweise keineswegs in Abrede stellen, dass bei der Chloralvergiftung überhaupt nicht auch Fälle vorkommen, in denen eine exquisite Lähmung des Herzens sich nachweisen lässt und in welchen ganz analog wie bei tödtlich endenden Chloroformnarkosen das Herz vor dem Sistiren der Respiration oder gleichzeitig mit derselben seine Thätigkeit einbüsst. Noch viel weniger stelle ich in Abrede, dass die Herabsetzung der Herzthätigkeit, die Schwäche und Retardation des Herzschlages, welche das Chloralhydrat bedingt, von wesentlichem Einflusse auf den letalen Verlauf seien, indem dadurch die durch die schwache Athmung gehemmte Oxydation noch mehr herabgesetzt wird. Will man das als einen Tod durch cardiopulmonäre Asphyxie bezeichnen, wie z. B. Laborde den Tod durch Trimethylamin genannt hat, so habe ich gerade bei Chloralvergiftung nichts dagegen einzuwenden; aber jedenfalls sind die Lungen dann weit mehr betheiligt als das Herz. Der Sectionsbefund mit Chloral vergifteter Thiere bietet in der That oft einen ganz eigenthümlichen Befund der Lungen dar, wie solcher in den eben mitgetheilten Protokollen mehrmals erwähnt worden ist. Die Blutfülle spielt dabei eine untergeordnete Rolle, indem bald Hyperämie, bald Anämie besteht; charakteristisch ist dagegen die eigenthümliche teigige Beschaffenheit, die Durchtränkung mit seröser Flüssigkeit, welche bei Schnitten durch das Parenchym als mehr oder minder

1) Vgl. Gaz. hebd. de méd. 1875. No. 40.

vermittelst des Strychnins die Thätigkeit des Herzens zu reguliren und dadurch der cardiopulmonalen Asphyxie vorzubeugen, so ist die Bedeutung des Strychnins eine relativ untergeordnete; dasselbe würde höchstens den Tod für einige Zeit hinauszuschieben im Stande sein, und die durch das Chloral bedingte Herabsetzung des respiratorischen Centrums einerseits, so wie die ebenfalls vom Chloral herrührende Lungenaffection andererseits bleiben als zwei gewaltige Factoren zurück, die auch bei normalem Verhalten der Herzaction unwiderruflich den asphyktischen Tod herbeiführen müssen. Dass dies in der That der Fall ist, beweisen unsere Versuche.

Es bleibt nun noch die Frage übrig, in wie weit Strychnin überhaupt dem frühzeitigen Zustandekommen eines diastolischen Herzstillstandes in solchen Fällen vorbeugt, wo der Tod beim Chloralismus acutus wirklich die Folge einer lähmenden Action des Chloralhydrats auf das Herz ist. Diese Frage lässt sich bei Warmblütern nur durch directe Injection von grossen Chloral- und Strychninquantitäten in die Jugularis lösen, also durch ein Verfahren, welches sich ausserordentlich weit von den factischen Verhältnissen entfernt, unter denen beim Menschen syncoptischer Tod vorkommt. Künstlich erzielen lässt sich aber der Herztod bei Kaltblütern, wenn man denselben grosse Mengen von Chloralhydrat unter die Haut injicirt. Es tritt dann Herzstillstand ein, ehe die elektrische Reizbarkeit der Muskeln und Nerven vernichtet ist. Vergleichende Versuche, welche ich in dieser Beziehung an Fröschen, welche einfach mit Chloral vergiftet wurden, und an solchen anstellte, welche nach Beibringung des Chlorals noch Strychnin erhielten, haben mich zu dem Resultate geführt, dass durch Strychnin weder der diastolische Herzstillstand überhaupt abgewandt werden kann, noch dass das Strychnin einen hinausschiebenden Einfluss auf die Zeit des Eintritts dieser Erscheinung hat. Ich habe diese Versuche vielfach variirt in Bezug auf Dosis, Zeit und Ort der Application; das Resultat blieb sich immer gleich. In manchen Parallelversuchen stand das Herz des zuerst chloralisirten und hinterdrein strychninisirten Frosches früher in Diastole still als das Herz desjenigen Versuchsthieres, welches dieselbe Dosis Chloral, aber kein Strychnin erhalten hatte. Ich hebe in dieser Beziehung die beiden folgenden Parallelversuche hervor.

Versuch 20. (K.)		**Versuch 21.** (K.)	
	Zahl der Herzschläge:		Zahl der Herzschläge:
3 h 20 m	20	4 h 50 m	19
	darauf 0,04 Chloralhydrat.		darauf 0,04 Chloralhydrat.
3 h 35 m	15	4 h 55 m	17

ihre Pflicht, durch Faradisation des Phrenicus oder auf andere Weise dem respiratorischen Stillstande vorzubeugen. Die Fälle, wo eine besondere Blässe der Haut und ein sehr kleiner unregelmässiger Puls ein vorwaltendes Ergriffensein des Herzens andeuten, bilden in der Casuistik des Chloralismus acutus beim Menschen entschieden die Minderheit. Es ist somit hier das Verhältniss gerade so wie bei Warmblütern und in specie Kaninchen, bei denen die eigentliche Herzlähmung als Todesursache nur ausnahmsweise vorkommt. Der Grund, weshalb sich bei einzelnen mit Chloral vergifteten Thieren das Herz stärker ergriffen zeigt als bei andern, ist nicht mit aller Sicherheit zu ermitteln. Héger und Stiénon[1]) bezeichnen den Chloraltod nach Infusion des Giftes in grossen Dosen oder in der Nähe des Herzens als einen syncoptischen, dagegen bei Einspritzung kleinerer Mengen und in die peripheren Venen als einen asphyktischen. Hiernach müsste Tod durch Syncope bei subcutaner Application von Chloralhydrat überhaupt nicht vorkommen und der Tod bei der gewöhnlichen Chloralvergiftung allüberall ein asphyktischer sein. Da nun das Strychnin die respiratorische Thätigkeit in der Chloralnarkose nicht anregt, würde gemäss den Anschauungen von Héger und Stiénon das Strychnin als Antidot überall ohne Bedeutung sein.

Liebreich hat sein Antidot auf die Zugehörigkeit des Chloralhydrats zu den Herzgiften gestützt und den Antagonismus beider darauf begründet, dass Chloralhydrat die Diastole, Strychnin die Systole verstärke. Insofern man nicht, wie es in allerjüngster Zeit Luciani gethan hat, in der Contractilität und Extensbilität zwei verschiedene Muskelfunctionen sieht, würde es sich also darum handeln, entweder das Herz vor dem frühzeitigen Eintritte des diastolischen Stillstandes zu schützen, oder die Functionen des Organs während der Vergiftung in normaler Weise durch Compensation der verstärkten Diastole durch Verstärkung der Systole zu erhalten, um den durch die Schwächung der Circulation nothwendig bedingten mangelhaften Lüftungszustand des Blutes zu bessern. Geht man nun davon aus, es müsse das Strychnin gegeben werden, um den diastolischen Herzstillstznd zu verhindern, so erstrebt man sicher etwas ganz Ueberflüssiges, denn, wie dies ja Liebreich schon gesagt hat, das Herz ist ja dasjenige Organ, welches von allen Centraltheilen am spätesten ausser Thätigkeit gesetzt wird. Wozu denn dasjenige Organ schützen, welches vermöge seiner eigenen Organisation sich selbst einen besseren Schutz verleiht als alle übrigen? Beabsichtigt man dagegen

1) Journ. de méd. de Brux. 1875. Mars. p. 177.

Zeit auf derselben Höhe hielte. Aber unsere Versuche lehren hiervon das gerade Gegentheil; schon wenige Minuten nach dem Anfalle haben wir die nämliche Zahl der Athemzüge wieder, welche vor demselben bestanden hatte. Bisweilen dauert es einige Secunden nach dem Anfalle, ehe überhaupt wieder Athmung eintritt, die hier entschieden den Charakter der Dyspnoe annimmt. Auf ein Factum möchte ich hier noch hinweisen. Bekanntlich geht dem durch Strychnin hervorgebrachten Tetanus constant eine vermeintlich von starker Erregung des Athmungscentrums herrührende Steigerung der Athemfrequenz voraus. In den Fällen, wo wir bei chloralisirten Thieren kurz vor dem Anfalle die Athemfrequenz feststellten, hat sich niemals eine auffallende Vermehrung derselben in dieser Zeit nachweisen lassen. Da der Eintritt von Krämpfen im Chloralschlaf nicht mit Bestimmtheit zu einer gewissen Zeit erwartet werden kann: sind derartige Beobachtungen nur zufällig und vereinzelt zu machen. Jedenfalls aber ist uns nach unseren Erfahrungen sehr zweifelhaft, ob wir überhaupt die durch Strychnin bewirkte Vermehrung der Respirationszahl von einem directen Einflusse des Strychnins auf das respiratorische Centrum abhängig betrachten dürfen. Inwieweit dabei psychische Erregung eine Rolle spielt, ist selbstverständlich beim Thier nicht zu ermitteln.

Am ehesten könnte von einem Antagonismus des Strychnins und Chlorals noch in Bezug auf die Function des Rückenmarks die Rede sein. Für die antidotarische Verwendung des ersteren bei Chloralvergiftung hat dies freilich keine Bedeutung, insofern ja die durch das Chloralhydrat bedingte Herabsetzung resp. Vernichtung der Reflexaction mit dem letalen Ausgange nicht in unmittelbarem Zusammenhange steht. Uebrigens handelt es sich auch hier um einen Antagonismus in sehr engen Grenzen. Wenn Rajewsky[1]) es als Regel aufstellen will, dass die durch Chloral herabgesetzte Reflexaction sich wieder hebt, wenn man Strychnin als Antidot verwendet, so kann ich das nicht für alle Fälle zugeben. Ich habe eigens eine Reihe von Versuchen an Fröschen nach der von Binz modificirten Türck'schen Methode ausführen lassen, um über diese Frage ins Reine zu kommen. Ohne mit den Details der Versuche die Grenzen dieser Abhandlung erweitern zu wollen, hebe ich nur hervor, dass selbst bei diesen so leicht in Tetanus zu versetzenden Thieren nach Einführung toxischer Dosen Chloral sehr rasch ein Zustand eintritt, in welchem von einer Erhöhung der Reflexerregbarkeit durch nach-

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1870. No. 17. S. 261

	Zahl der Herzschläge:
3 h 39 m	9
3 h 40 m	7
3 h 42 m 0,0002 Strychnin.	
3 h 43 m	6 1/2
3 h 44 m	6
3 h 45 m	5
3 h 47 m	4 1/2
3 h 50 m	4
4 h — m	3
4 h 3 m bleibt das Herz in Diastole still stehen.	

	Zahl der Herzschläge:
5 h — m	15
5 h 10 m	7
5 h 15 m	5
5 h 30 m	4
5 h 35 m	3
5 h 36 m Das Herz bleibt in Diastole stehen.	

Dass bei den Kaninchen, welche nach gleichzeitiger Einführung von Strychnin und Chloral zu Grunde gingen, an der Art des Herzstillstandes nichts geändert wurde und dieser überall ein diastolischer war, brauche ich füglich nicht zu betonen, da die mitgetheilten Sectionsprotokolle dieser Thatsache wiederholt gedenken.

Ich muss aus der Zahl der Beobachtungen über die günstigen Effecte des Chlorals bei strychninisirten Kaninchen ein Factum hervorheben, welches mir anfänglich den Glauben erregte, dass doch ein gewisser wechselseitiger Antagonismus zwischen Chloral und Strychnin bestehe und dass vielleicht sogar eine Basis für die Verwendbarkeit des Strychnins als Antidot des Chlorals sich finden lasse. Wenn in dem Verlaufe der Chloralnarkose eines mit sehr grossen Dosen Strychnin vergifteten Kaninchens ein eigentlicher tetanischer Paroxysmus oder mehrere derartige Anfälle eintreten, so folgt regelmässig auf jeden solcher Anfälle eine Zunahme der vorher gesunkenen Respirationsfrequenz. Es wäre nun denkbar, dass durch eine Steigerung der Zahl der Athemzüge im Verlaufe einer Chloralvergiftung das Zustandekommen der Asphyxie hinausgeschoben werden könnte. Nun gehört aber selbst bei einer durch eine sehr grosse, aber nicht letale Dosis Chloral producirten Narkose eine unverhältnissmässig grosse Strychninmenge dazu, um wiederholte ausgeprägte Krampfparoxysmen zu erzielen und noch mehr ist dies der Fall bei der Vergiftung durch eine wirklich letale Dosis Chloralhydrat. Wenn freilich derartige Dosen beim Menschen, wie sie Levinstein in dem oben angeführten Falle anwandte, wirklich und regelmässig einen Krampfparoxysmus herbeiführten, durch welche die respiratorische Thätigkeit in erheblicher Weise erhöht wurde, so könnte man der Anwendung des Strychnins als Antidot bei Chloralismus aus diesem Grunde das Wort reden, vorausgesetzt dass die gesteigerte Athemfrequenz sich dauernd oder wenigstens längere

Dass der Tod im acuten Chloralismus unter antidotarischer Behandlung mit toxischen Dosen Strychnin nur bei dem Gebrauch grosser letaler Gaben des letzteren unter tetanischen Erscheinungen erfolgt, hat schon Rajewsky hervorgehoben. In Bezug auf das Ausbleiben einer Steigerung der Reflexaction nach completer Ausbildung der Chloralnarkose durch eine nicht allzuhohe letale Gabe, befinde ich mich vollkommen im Einklange mit C. von Schroff jun.[1]), dessen zweiter Schlusssatz geradezu lautet: „Bei tiefer Chloralnarkose rufen letale Dosen Strychnin keine Strychninwirkung hervor", so wie mit Oré[2]), welcher auch den Einfluss der Differenz der Strychningaben in dieser Beziehung freilich unter Zugrundelegung der Verhältnisse bei Einspritzung in die Venen, präcisirt hat.

Stellen wir nun die Ergebnisse unserer Untersuchung in kurzen Umrissen zusammen, so erhalten wir folgende Schlusssätze:

1. Ein wechselseitiger Antagonismus des Strychnins und Chlorals existirt nicht. Tödtliche Gaben beider Gifte heben ihre Wirksamkeit nicht auf, sondern führen den Tod herbei, dessen Art und Weise von der Dosis und — bei subcutaner Application der vermeintlichen Antagonisten — von den Bedingungen abhängt, welche die Resorption des Chlorals hindern oder verzögern. Im Allgemeinen prävalirt die Wirkung des in deprimirender Richtung wirkenden Chlorals.

2. Mit Strychnin vergiftete Thiere können durch eine nicht tödtliche, aber tiefen Schlaf herbeiführende Dosis Chloralhydrat gerettet werden. Unter der Einwirkung des letzteren lassen sich Gaben, welche das 5—6fache der minimalen letalen Dosis Strychnin betragen, mit Sicherheit überwinden. Selbst bei noch höheren Strychninquantitäten ist die Aussicht auf Lebensrettung wahrscheinlich und eine Grenze für die Wirkung des Antidots nur dadurch gegeben, dass dasselbe für sich in den dann nothwendigen hohen Gaben den Tod herbeiführt. Bei solchen colossalen Dosen Strychnin vermag Chloralhydrat den letalen Ausgang in ausserordentlicher Weise hinauszuschieben, so dass Kaninchen nach Dosen, welche sie für gewöhnlich in 5—10 Minuten getödtet haben würden, noch eben so viele Stunden leben.

3. Kleine Dosen Chloral, wie sie unter gewöhnli-

1) Oesterreichische medic. Jahrb. 1872. H. 4. S. 24.

2) Compt. rend. 1871. T. LXV. p. 33.

trägliche Einführung kleiner Mengen von Strychnin durchaus nicht mehr die Rede ist. Wird eine zur Vernichtung des Lebens nicht ausreichende Menge Chloral verwendet und ist in Folge davon die Reflexaction stark herabgesetzt: so kann man allerdings durch Strychnin dieselbe über die Norm steigern. Das Verhalten der Kaninchen stimmt in dieser Beziehung vollständig mit dem der Frösche überein. Verfährt man gemäss der oben nach Liebreich angegebenen Methode, indem man das Strychnin zu einer Zeit applicirt, wo die Respiration irregulär wird und wo die Sensibilität und Reflexerregbarkeit bis auf ein Minimum herabgesetzt ist, so wird man von der nachträglichen Einführung von Strychnin, selbst bei Ueberschreitung der minimalen letalen Gabe ein Aufflackern der Reflexaction nur höchst ausnahmsweise auftreten sehen. Führt man gleichzeitig minimale letale Quantitäten von Chloral und Strychnin in der Weise ein, wie es in meinen in Gemeinschaft mit Herrn Kröger ausgeführten Versuchen geschehen ist, so erhält man als Regel keine Steigerung der Reflexaction. Benutzt man concentrirtere Solutionen von Chloralhydrat, so bekommt man allerdings manchmal gesteigerte Reflexe, aber dieser Zustand hält nicht lange an und namentlich ist erhöhte Reflexerregbarkeit keineswegs bis zum Schlusse des Versuches wahrnehmbar. Wählt man unter Anwendung von 10procentiger wässriger Chlorallösung Dosen von Strychnin, welche die minimale letale Menge um eine oder mehrere Multipla übersteigen, so erhält man in der Regel eine gesteigerte Reflexaction, die jedoch im Allgemeinen sich nach und nach auf den normalen Zustand und noch unter denselben herabdrückt. Benutzt man unter denselben Verhältnissen concentrirtere Lösungen des Chloralhydrats, so ist die Steigerung der Reflexaction noch evidenter und ihre Dauer länger. Diese Verhältnisse finden ihre Erklärung leicht dadurch, dass die Resorption des Strychninsalzes weit rascher vor sich geht als die des Chlorals, selbst wenn man das letztere sehr diluirt verwendet; in Folge davon gelangt die zur Steigerung des Reflexvermögens nothwendige Menge Strychnin bei Weitem rascher in die Circulation und damit zur Wirkung, als die zur Herabsetzung der fraglichen Function erforderliche Menge Chloralhydrat. So lange diese letztere nicht in grösseren Mengen resorbirt worden ist, macht sich eine Erhöhung der Reflexaction geltend und der Zeitraum, in welchem dieselbe zu beobachten ist, dauert um so länger, je ungünstiger die Bedingungen für die Resorption des Chloralhydrats sich stellen und je grösser der Betrag des eingeführten Strychnins und damit der Grad der Erhöhung der Reflexerregbarkeit ist.

stets Sinken der Temperatur, welche selbst in solchen Zeiträumen noch herabgehen kann, wenn die Zahl der Respiration sich gleich bleibt.

7. Der Tod bei Vergiftung durch subcutan oder innerlich angewandtes Chloral ist fast ausnahmslos durch Stillstand der Respiration bedingt; complete Lähmung des Herzens scheint nur bei directem Contact grösserer Mengen concentrirterer Chloralsolutionen stattzufinden.

8. Der Erstickungstod beim Chloralismus acutus kommt zu Stande theils durch stetig zunehmende Herabsetzung des respiratorischen Centrums, theils durch ödematöse Infiltration des Lungenparenchyms, welche in höherem oder geringerem Grade einen constanten Befund bei den mit Chloral vergifteten Kaninchen bildet und auch beim Menschen vorkommt; die Abnahme der Circulationsgeschwindigkeit durch Verlangsamung und Schwächung des Herzschlages ist dabei nur secundär betheiligt.

9. Das Strychnin ist als Antidot des Chlorals unbrauchbar, da es weder die Herabsetzung des respiratorischen Centrums hindert oder mindert, noch auf die Entstehung des Lungenödems hemmend oder verzögernd einwirkt. Die mit toxischen oder letalen Dosen Strychnin behandelten, vorher mit Chloral vergifteten Kaninchen gehen unter stetiger Abnahme der Athemfrequenz constant zu Grunde und zeigen post mortem die nämlichen anatomischen Veränderungen.

10. Die Zeitdauer der Vergiftung durch Chloral erfährt durch die antidotarische Verwendung des Strychnins keine Verkürzung.

11. Strychnin ist nicht im Stande, das rapide Sinken der Herzthätigkeit und den Herztod, wie solche bei Kaltblütern durch Chloral bewirkt werden, zu verhindern.

12. Die bei der Chloralvergiftung constante bedeutende Temperaturerniedrigung erfährt durch die antagonistische Behandlung mit Strychnin keine Veränderung.

13. Die bei Injection von Chloral in die Venen beobachtete Hämaturie und Albuminurie kommt auch nach subcutaner Injection diluirter Chlorallösungen (1:10) vor. Strychnin hat keinen Einfluss auf das Auftreten derselben.

14. Ein Ansteigen des Thermometers und der Respirations-

chen Verhältnissen als hypnotische bezeichnet werden, sind zur Lebensrettung mit mehrfach letalen Dosen Strychnin vergifteter Thiere nicht ausreichend.

4. Die auch durch die Erfahrung beim Menschen sicher gestellte antidotarische Verwendbarkeit des Chloralhydrats bei Strychnismus acutus fordert zu Versuchen um so mehr auf, als keines der bisher benutzten Mittel das Chloral an Sicherheit übertrifft, alle aber, welche ihm an Wirksamkeit gleich oder nahe stehen, in einzelnen Beziehungen hinter demselben zurückbleiben, und zwar theils, indem sie ihre Wirkung erst später als das Chloral entfalten (Morphium, Opium, Cannabis indica), theils ihre Effecte nicht so lange andauern (Chloroform), theils indem sie nicht das Bewusstsein aufheben und dadurch den Vergifteten Qualen ausstehen lassen, welche ihm erspart werden können (Curare, Bromkalium, künstliche Respiration u. a.).

5. Man kann die günstigen Effecte des Chloralhydrats beim Strychnismus nicht als einen directen Antagonismus in Bezug auf die durch Strychnin in einen abnorm erhöhten Erregungszustand versetzten Theile des centralen Nervensystems auffassen, da bei relativ sehr hohen Strychningaben die Steigerung der Reflexaction während eines grossen Theils der Intoxication fortbesteht und trotz exquisiter Chloralwirkung entweder gleich zu Anfange oder selbst nach längerer Dauer des Chloralschlafes tonische und klonische Krämpfe auftreten können, obschon eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit durch Chloral auch beim strychninisirten Thiere zu Stande kommt. Zu einem sehr grossen Theile beruht die Wirkung des Chlorals beim Strychnismus acutus darauf, dass es verschiedene Bahnen, auf welchen Reize den motorischen Centren und dem Rückenmarke zugeleitet werden, ausser Thätigkeit setzt und auf diese Weise der öfteren Wiederholung von tetanischen Anfällen vorbeugt, damit auch die Lebensgefahr beseitigend, welche jeder derartige Anfall mit sich bringt. In vielen Fällen wird auch Intensität und Dauer der Krämpfe entschieden gemindert.

6. Bei der Behandlung des Strychnismus mit grossen Dosen Chloral macht sich constant starkes Sinken der Athemfrequenz, welches nur beim Eintritt tetanischer Anfälle durch eine erst nach Beendigung des Paroxysmus wahrnehmbare und nur kurze Zeit anhaltende Beschleunigung unterbrochen wird, geltend. Daneben erfolgt

Dyspnoe und Präcordialangst verbundenen Zustand verfiel, der nach der ersten Beseitigung nochmals nach einer Stunde recidivirte. Die in der Mittheilung von Reynolds nicht genauer specificirten „Stimulants“ werden wohl als Brandy anzusprechen sein, welchen Mc Kay[1]) bei einem Patienten anwendete, welcher ebenfalls durch übermässige Steigerung der Dosis eine Chloralvergiftung davon getragen hatte, welche sich durch verlangsamte schwere und stertoröse Respiration, frequenten kleinen Puls und gänzliche Anästhesie charakterisirte. In diesem letztgenannten Falle wird eine grössere Regelmässigkeit des Pulses als Wirkung des Brandy beobachtet, während der günstige Ausgang offenbar nicht dem Brandy, sondern dem spontan eintretenden Erbrechen zugeschrieben werden muss; in dem Falle von Reynolds ist die Wirkung der angewandten Gegenmittel mindestens nicht dauernd gewesen, da, nachdem in Folge oder trotz der angewandten Medicamente das Verhalten der Circulation und des Schlafes wieder regelmässig geworden war, doch eine Stunde darauf der alte bedenkliche Zustand sich regenerirte. Nicht viel günstiger klang aus dem Jahre der ersten Chloralvergiftungsfälle die Wirkung des Kamphers nach einer Beobachtung von Ronus, welche Rupstein[2]) veröffentlicht hat, indem eine an Gesichtsschmerz leidende Hysterica auf 4,0 Chloralhydrat in einen mit gleichzeitiger Agitation verbundenen Zustand von Collapsus verfiel, der durch die subcutane Injection von 6 Ctgrm. Kampher in Aether gelöst und die Darreichung schwarzen Kaffees nur vorübergehend beseitigt wurde. In einer Stunde war der Zustand mit grösserer Intensität wiedergekehrt, sodass auch hier die Wiederholung der Medication nöthig war. Wenn man bedenkt, dass in allen diesen Fällen die genommene Menge Chloralhydrat keine so grosse war, dass daraus mit einer gewissen Sicherheit ein letaler Ausgang zu erwarten gewesen wäre, dass vielmehr die genommenen Quantitäten in den Fällen von Ronus und Reynolds die Grenze nicht überschreiten, welche man behufs medicinaler Verwendung von Chloralum hydratum als zulässig erachtet und welche die Mehrzahl der Patienten überstehen, ohne danach überhaupt eigentliche toxische Erscheinungen zu bekommen: so sind in der That die ersten Fälle von Chloralismus acutus, in denen Excitantien in Gebrauch gezogen wurden, kein sehr sicheres Material, um den Werth dieser Classe von Medicamenten für die Therapie der

1) New-York medic. Record. Aug. 15. 1870.

2) Das Chloralhydrat. Eine kritische Zusammenstellung der in der Literatur veröffentlichten und in den Göttinger Kliniken gemachten Erfahrungen. Göttingen 1870.

Chloralvergiftung sicher zu stellen. Selbst wenn wir sie für vollkommen beweisend ansehen, was wir um so weniger zu thun im Stande sind, weil es sich in beiden Fällen um Hystericae handelt, die ja häufig eine ausgesprochene gesteigerte Empfindlichkeit gegen Chloralhydrat besitzen, wie in dem Falle von Ronus mit grösserer Wahrscheinlichkeit vorausgesetzt werden darf, da Intoleranz gegen einen andern narkotischen Stoff (Morphin) einige Zeit vorher constatirt worden war: so zeigen sie doch, dass die Effecte der Stimulantien bei Chloralvergiftung gerade wie in andern Krankheiten keine dauernden, sondern rasch vorübergehende sind und dass die Darreichung des excitirenden Medicaments in relativ kurzer Zeit wiederholt werden muss, um einen günstigen Endeffect zu erzielen. Der Fall von Ronus beweist sogar, dass nach dem Verschwinden der Wirkung der ersten Dosis des erregenden Medicaments sich eine relative Zunahme der Intensität der Vergiftungssymptome herausbilden kann; denn Rupstein gibt geradezu an, dass eine Stunde nach der ersten Subcutaninjection die Temperatur niedriger als vor der Einspritzung war. Der Fall von Mc Kay ist allerdings von den beiden andern Fällen etwas verschieden, denn es waren in demselben 20 Grm. Chloralhydrat binnen 5 Stunden genommen, somit eine Dosis, welche wohl die minimale letale Dosis überschreitet; aber auch er ist nicht beweisend für die günstige Wirkung des Brandy, weil neben demselben auch äussere Reizmittel (Sinapismen) angewendet wurden und weil, wie bereits oben bemerkt wurde, die eigentliche Ursache der Wiederherstellung in dem spontanen Eintritt von Erbrechen gesucht werden muss.

Ich habe in der Literatur der Chloralvergiftung mich vergeblich nach einem andern Falle umgesehen, aus welchem ich einen vollgültigen Beweis entnehmen könnte, dass irgend ein Excitans einen nennenswerthen Einfluss auf den Verlauf und den Ausgang des Chloralismus acutus gehabt hätte. Angewandt sind Excitantien wiederholt, aber es bleibt stets fraglich, ob man nicht zu demselben Resultate bei rein exspectativem Verfahren gelangt wäre, wie solches bereits 1870 von Dabbs[1]) auf Grund eines Falles, wo der Schlaf 16 Stunden dauerte, empfohlen wurde. In demjenigen Vergiftungsfalle, welcher am meisten für ein Einschreiten des Arztes bei Chloralismus acutus plaidirt und in welchem der Tod nach dem Verschlucken von 460 Gran Chloralhydrat offenbar nur durch die energische der Behandlung der acuten Opiumvergiftung angepasste Therapie

1) Medic. Times and Gaz. 1870. Oct. 8.

gerettet wurde [1]), kam Whisky und Beaf-tea mit Capsicum allerdings ebenfalls in Anwendung, jedoch erst spät, nachdem ambulatory treatment und Faradisation des Zwerchfells bereits zur Rückkehr des Bewusstseins geführt hatten und auch hier ist irgend eine nennenswerthe Aenderung im Befinden aus der Krankengeschichte nicht ersichtlich.

Schon im Jahre 1871 habe ich in meinem Aufsatze über die Behandlung der acuten Chloralvergiftung kurze Mittheilung über die Resultate einer Anzahl Versuche gemacht, welche an Kaninchen über den Einfluss des Kamphers auf den Verlauf der Chloralvergiftung angestellt wurden. Das Hauptresultat dieser Versuche bestand darin, dass 3—4 Grm. Chloralhydrat ausgewachsene Kaninchen selbst dann tödten, wenn dieselben gleichzeitig Kampher in nicht toxischen aber offenbar auf Circulation und Respiration einwirkenden Dosen erhalten. Dieses Resultat ist aus 4 Versuchen abgeleitet, in welchen das Chloralhydrat in der oben angegebenen concentrirten wässrigen Lösung und gleichzeitig Kampher in ätherischer Solution in Dosen von 1—4 Dcgrm. bei Kaninchen injicirt wurde. Diese Kampherdosen sind nicht als toxische zu betrachten, noch weniger als letale, da Kaninchen auch bei subcutaner Injection mindestens das Drei- oder Vierfache der höchsten Dosen, welche wir anwendeten, zur Tödtung bedürfen (genaue Feststellung der Dosis letalis der einzelnen Kampherpräparate von den verschiedenen Applicationsstellen aus fehlen bis jetzt in der toxikologischen Literatur und lagen ausserhalb des Zwecks dieser Arbeit; vom Magen aus toleriren Kaninchen nach Carminati [2]) 8 Grm. Kampher in Substanz); doch wirken dieselben ganz entschieden auf die Herzthätigkeit und auf die Athmung der Versuchsthiere ein, welche meist dadurch in ihrer Frequenz eine geringere Steigerung erfahren. Das Bild der Chloralvergiftung wurde durch die gleichzeitige Anwendung des Kamphers in keiner Weise verändert und ebenso war der Verlauf bis zum Tode kein mehr protrahirter, indem das tödtliche Ende in allen 4 Fällen binnen 2—3 Stunden eintrat. Etwas günstiger schien das Resultat sich zu gestalten bei Injection einer 2 Grm. wenig überschreitenden Chloralmenge. Ich habe unter 5 Thieren 2 sich wieder erholen sehen, während die übrigen nach 4—5 Stunden zu Grunde gingen. In dem einen günstig verlaufenden Falle war 2,1 Grm., in dem andern 2,3 Grm. Chloralhydrat in wässriger Lösung subcutan applicirt. Da ich die betreffenden, mit dem Leben davon gekommenen Versuchsthiere später zu andern Ver-

1) Ludlow u. Eshelman, Philad. med. Times. Oct. 15. 1870. p. 23.
2) Vgl. A. und Th. Husemann, Pflanzenstoffe. S. 976.

suchen verwenden musste und nicht durch das experimentum crucis festgestellt habe, ob es sich nicht um Refractäre handelte, oder ob etwa durch starke Eiweisscoagulation an der Injectionsstelle die Resorption des Chloralhydrats verhindert wurde, habe ich Herrn Dr. Kröger veranlasst, noch einmal mit dem Kampher in der Weise zu experimentiren, dass das Versuchsthier unter Anwendung der zu den Strychninversuchen benutzten diluirteren Lösung (1 : 10) auf eine geringe Zahl von Respirationen (6—8) gebracht und hierauf die medicinale Kampherdosis subcutan applicirt wurde. Bei den in dieser Weise angestellten Versuchen war der Ausgang stets tödtlich, ja es liess sich nicht einmal eine vorübergehende Erhöhung der Respirationsfrequenz mit Sicherheit constatiren. Der Tod erfolgte binnen 2—3 Stunden und der Sectionsbefund zeigte die Erscheinungen der Chloralvergiftung, oder wenn man lieber will, des Todes durch Asphyxie. In einem Falle, welchen Herr Kröger in seiner Dissertation mittheilt — es hatte dabei ein Kaninchen von 1900 Grm. 2,0 Chloral und nachdem die vor dem Versuche 40 in der Viertelminute betragende Respiration in 43 Minuten auf 11 und in 2 Stunden und 13 Minuten auf 7 gesunken war, 5 Dcgrm. Kampher subcutan erhalten, worauf die Respiration nach wenigen Minuten auf 6 herunterging und nach 55 Minuten vollständig vor dem Herzschlage cessirte — fand sich bei der Section in der Gegend des Iliacus unter dem Peritoneum ein Erguss von mehreren Grm. frischen Blutes. In wie weit derselbe mit der Kampherwirkung zusammenhing, muss vorläufig dahingestellt bleiben; jedenfalls waren äussere Verletzungen nicht mit im Spiele.

Ich muss nach diesen Versuchen die Anwendung des Kamphers als dynamisches Antidot der Chloralvergiftung als ungerechtfertigt bezeichnen. Dass vom Standpunkte der Theorie aus gewisse Gegensätze in Bezug auf die Action des Kamphers und des Chloralhydrats bestehen, ist wohl nicht in Abrede zu stellen. Die wesentlichste Verschiedenheit zeigen beide in Bezug auf die in der Medulla belegenen Krampfcentren, welche Kampher in entschiedener Weise reizt und auf deren Reizung offenbar die Convulsionen beruhen, durch welche das Bild des Camphorismus sich auszeichnet. Dieser Wirkungsgegensatz ist nun freilich ohne Bedeutung für die Therapie der Chloralvergiftung. Derselbe macht es dagegen höchst wahrscheinlich, dass man umgekehrt vom Chloral bei Kamphervergiftung Nutzen ziehen können wird. Wie in der neuesten Zeit Crichton Browne[1]) die antidotarische Verwendbarkeit gegen Pikrotoxin und

1) Brit. medic. Journ. 1876. March 27. April 3. 10. 17. 24.

Paul Becker[1]) das Aufhören der durch Santonin hervorgerufenen Krämpfe durch die Anwendung von Chloralhydrat durch Thierversuche nachgewiesen haben, hoffe ich in einer späteren Serie antagonistischer Versuche die Brauchbarkeit des Chloralhydrats gegenüber der ganzen Gruppe der krampferregenden Gifte, zu denen die oben genannten Substanzen neben dem Kampher, Absinthöl, Cicutoxin, Sium latifolium, Pyrethrum, Coriamyrtin u. a. gehören, genauer nachweisen zu können. Für die Anwendbarkeit des Kamphers bei Chloralvergiftung sind in der bisherigen Literatur physiologischer Versuche über ersteren keine erheblichen Anhaltspunkte aufzufinden. Man bezeichnet die Wirkung des Kamphers auf Respiration und Circulation meist als eine schwankende und in der That scheint, so weit wir selbst aus Versuchen urtheilen können, die Grösse der Dose sowohl als die Thierspecies auf diese Verhältnisse von dem entschiedensten Einflusse zu sein. Genaue Studien an Warmblütern würden sehr erwünscht sein, wie solche bezüglich der Frösche und in specie des Froschherzens von Heubner[2]) vorliegen. Ueberträgt man die Wirkungen, welche der Kampher auf das Froschherz äussert, auf die Herzthätigkeit der Warmblüter, so würde allerdings gerade soviel Grund vorliegen, den Kampher in Anwendung zu bringen als das Strychnin. Kampher steigert nach Heubner in nicht zu grossen Dosen die Arbeitsleistung des Herzens und beschleunigt die Stromgeschwindigkeit des kreisenden Bluts, während es in grossen Dosen herabsetzend auf die Energie der Herzcontractionen wirkt. Wir haben bereits oben gesehen, dass es nicht die sinkende Herzaction allein ist, welche bei der Chloralvergiftung einen schlimmen Ausgang bedingt und dass die Liebreich'sche Voraussetzung irrig ist, dass man durch einen auf das Herz in entgegengesetzter Weise wie das Chloralhydrat wirkenden Stoff das Leben mit Chloral vergifteter Thiere erhalten kann. Was vom Strychnin gilt, muss auch vom Kampher gelten, umsomehr als selbst bei kleineren Dosen der Erregung verstärkter Herzcontraction ein Stadium der Abspannung und Ermüdung folgt, welches den bei Chloralhydratvergiftung vorhandenen Schwächezustand des Herzens gefährlicher zu machen im Stande ist. Es käme somit wohl weit mehr die Acceleration des Blutkreislaufs als günstiges Moment in Betracht, zumal in Verbindung mit der Erhöhung der Respirationsfrequenz, welche nach meinen Erfahrungen mittlere Dosen Kampher bei Kaninchen regelmässig hervor-

1) Centralblatt f. d. medicinischen Wissenschaften. 1875. 33.
2) Archiv f. Heilk. 1870. H. 4. S. 434.

bringen. Die Hoffnung, durch Beschleunigung der Athmung und der Circulation der Chloralasphyxie vorzubeugen hat sich leider nicht erfüllt, insofern, wie oben angegeben wurde, die stark gesunkene Athemfrequenz im Laufe der Chloralvergiftung keine Zunahme durch subcutane Injection einer physiologischen Kamphersolution erfährt. In Bezug auf die Verbrennungsprocesse und auf den Blutdruck ist eine antagonistische Wirkung des Kamphers und Chloralhydrats aus den Angaben der Autoren nicht ersichtlich. Nach Heubner wird bei Kaninchen und Hunden der Blutdruck durch Kampher nicht besonders alterirt und nach Jos. Baum [1]) wird selbst durch kleine Dosen Kampher die Temperatur herabgesetzt.

IV. Chloralhydrat und ätherische Oele.

Bei dem negativen Resultate, welches mit Kampher erhalten worden war, durfte kaum Günstigeres von den ätherischen Oelen erwartet werden, welche man in der Medicin neben dem Kampher als Excitantien verwendet, um so mehr als die Inferiorität derselben meines Wissens von keinem Praktiker in Abrede genommen wird. Wir haben in dieser Beziehung nur das Oleum Cajeputi geprüft, mit dem erwarteten negativen Resultate. Das Oel wurde in zwei Fällen das eine Mal zu 0,5 und das zweite Mal zu 1 Grm. subcutan injicirt, nachdem die Respiration auf 7 in der Viertelminute gesunken war. Ein Ansteigen der Respiration wurde danach in keinem Falle beobachtet. Das Versuchsthier, welches 0,5 Grm. erhalten hatte, starb 3 Stunden 11 Minuten nach der Chloralinjection und 1 Stunde 5 Minuten nach der Einspritzung des Oleum Cajeputi. Auf den Ausgang der Vergiftung bei dem zweiten Versuchsthiere werden wir unten noch in dem Abschnitte Chloral und Atropin zurückzukommen haben.

Theoretische Bemerkungen erscheinen hier überflüssig, weil über die Wirkung des Oleum Cajeputi auf Thiere wenig bekannt ist. Die als Antidot gereichten Dosen bedingen bei Kaninchen keine Krämpfe.

V. Chloral und Ammoniakalien.

Gewissermaassen in der Mitte zwischen Strychnin und den ätherischöligen Stoffen stehen die in früherer Zeit als Excitantien so ausserordentlich hoch geschätzten Ammoniakalien. Die enorme Beschleunigung der Athemfrequenz, welche die Ammoniakverbindungen

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 70. Neues Repert. f. Pharm. H. 7. 1870.

hervorrufen und welche nach den Versuchen von Böhm und Lange[1]) von einer directen Erregung des respiratorischen Centrums abzuleiten ist, die bedeutende Steigerung der Pulsfrequenz und endlich die hochgradige Zunahme des Blutdrucks, welche von den genannten Forschern einerseits und von Funke und Deahna[2]) andererseits übereinstimmend nachgewiesen wurden, sind Momente, welche gerade von dieser Gruppe der Excitantien besonders günstige Resultate erwarten liessen. Aber diese aprioristisch construirten Hoffnungen sind leider durch das Experiment zu Schanden geworden, indem sich nach beträchtlichem Sinken der Athemfrequenz im Verlaufe des Chloralismus das Ammoniak unfähig erweist, die Athemfrequenz dauernd zu steigern oder das weitere Sinken derselben zu verhüten und das Zustandekommen des asphyktischen Todes zu hindern. Zum Beweise für diese Impotenz der Ammoniakalien mag der folgende Versuch mitgetheilt werden, in welchem der officinelle Liquor Ammonii carbonici angewendet wurde. Bei der Gleichartigkeit der Wirkung anderer Ammoniaksalze wurde von der Verabreichung derselben selbstverständlich Abstand genommen, um nicht die Versuchsthiere unnütz zu opfern.

Versuch 22. Ein graues Kaninchen von 1700 Grm. Schwere erhält um 2 h. 15 m., wo die Zahl der Respirationen in 1/4 Minute auf 43 sich stellte, 1,4 Grm. Chloral. Danach betrug die Zahl der Athemzüge um 2 h. 30 m. 20, um 2 h. 39 m. 17, um 2 h. 50 m. 10, um 3 h. 8 m. 8. Um 3 h. 9 m. erhält das Thier subcutan eine Spritze Liquor Ammonii carbonici, entsprechend 2 Dcgrm. kohlensaures Ammoniak. Die Athemfrequenz beträgt danach 9, sinkt aber alsbald wieder, wird durch eine nochmalige Injection nicht weiter afficirt, auch nimmt in auffallender Weise die Tiefe der Inspirationen ab. Um 3 h. 35 m. ist die Zahl der Respirationen 7, um 4 h. 10 m. nur noch 4, um 4 h. 18 m. 3, um 5 h. 20 m. 2. Der Tod erfolgt um 5 h. 38 m. Die Section bot nichts von den gewöhnlichen Resultaten bei Chloralvergiftung Abweichendes.

In diesem Versuche ist die angewendete Dosis Ammonium carbonicum keine sehr grosse, aber auch selbst bei der doppelten Gabe, die schon als eine toxische bezeichnet werden muss, da nach meinen Erfahrungen[3]) 1 Grm. Ammoniumcarbonat Kaninchen von 3 Pfund Schwere tödten kann, hat keine bessere Wirkung. So viel aber können wir mit Sicherheit als nachgewiesen annehmen, dass eine, wenn auch nur unbedeutende Beschleunigung der Athmung in einem Stadium der Chloralvergiftung, in welchem die Athemfrequenz sehr

1) Archiv f. Pharmakologie. Bd. II. H. 5. S. 364.
2) Archiv f. d. gesammte Physiologie. II. H. 8 u. 9. S. 416. 1874.
3) Vgl. dieses Archiv Bd. VI. H. 1 u. 2. S. 75.

bedeutend gesunken ist und in welchem die Schmerzempfindung in höchst geringem Grade erhalten ist, sich einstellt, wenn Ammonium carbonicum in activer Dosis applicirt wird. Diese Thatsache musste überraschen, da wir etwas Aehnliches beim Kampher und Cajeputöl nicht beobachtet hatten, wodurch die Ansicht von Rossbach, dass es nicht möglich sei, dass die deprimirende Action eines Giftes durch die stimulirende eines andern alterirt werden könne, eine Bestätigung zu erfahren schien. Von einer reflectorischen Regung des respiratorischen Centrums kann wohl nicht die Rede sein, da sonst dieselbe Zunahme der Respirationsfrequenz auch durch die eingespritzte ätherische Kampherlösung, die kaum minder schmerzhaft wie das Ammonium carbonicum in 16,66 procentiger Lösung in Wasser sein dürfte, eintreten müsste und überhaupt war die Sensibilität so herabgedrückt, dass andere sensible Reize der Haut auf die Respiration kaum einen Reiz ausübten. Wir können uns somit der Annahme einer directen Erregung des Athemcentrums durch das resorbirte Ammoniaksalz nicht entschlagen, da in der That die Begründung der Anschauung von Böhm und Lange, dass die Ammoniakalien in mittleren Dosen das in Rede stehende Centrum in einen abnorm hohen Erregungszustand versetzen, eine ausreichende ist, auf welche auch die in den Details verschiedentlich hervortretenden Differenzen der Beobachtungen von Funke und Deahna einen alterirenden Einfluss nicht ausüben. Es muss daher, wie wir dies auch im Anfange dieser Abhandlung betonten, angenommen werden, dass ein Wechsel in der Qualität des Reizes selbst dann noch, wenn durch die übermässige Einwirkung des ersten Reizes ein Depressionszustand einer Partie des Nervensystems herbeigeführt ist, wenigstens vorübergehend zu Reizungserscheinungen führen kann.

Wie bezüglich des Kamphers dürfte auch hinsichtlich der Ammoniakalien die Frage nahe liegen, in wie weit die durch denselben gesetzten Krämpfe und Vergiftungserscheinungen überhaupt unter dem Einflusse der Chloralnarkose überwunden oder gemildert werden. Die Beantwortung dieser Frage ist einer besondern Serie von Versuchen über den Antagonismus des Chlorals und verschiedener nach Analogie des Strychnins wirkender Gifte (Brucin, Thebaïn, Nitroglycerin u. a.) vorbehalten.

VI. Chloral und Amylnitrit.

Von zwei verschiedenen Seiten ist im Jahre 1875 das Amylnitrit als wirksames Mittel bei den als Chloroformasphyxie bezeichneten übeln Zufällen im Verlaufe von Chloroformnarkosen gerühmt

worden. Bader[1]) will unter dem Einflusse der Inhalation weniger Tropfen Amylnitrit derartige Erscheinungen nach der Anwendung des Aethers oder Chloroforms als Anaestheticum auffallend rasch schwinden gesehen haben und hofft mit der subcutanen Injection des Mittels sogar noch bessere Erfolge zu erzielen. Schon früher empfahl Rufus R. Hinton Amylnitrit bei Chloroformsyncope[2]). Nach Munro[3]) soll sogar geradezu ein Antagonismus zwischen beiden Stoffen existiren. Zufolge seiner Versuche an Kaninchen erwachen diese Thiere aus der Chloroformnarkose in der Hälfte der Zeit, wenn man dieselben etwas Amylnitrit inhaliren lässt und ebenso sollen schwere Erscheinungen, welche Munro bei einer Frau nach der Inhalation von Amylnitrit eintreten sah, nach Einathmung von Chloroform weit rascher beseitigt worden sein, als dies sonst bei der Patientin ohne Einleitung von Chloroforminhalation zu geschehen pflegte.

Bei der grossen Aehnlichkeit, welche die Action des Chloroforms und Chlorals besitzt und die man gewiss nicht zu leugnen braucht, wenn man auch die Identität beider Wirkungen bestreitet und die Liebreich'sche Spaltungstheorie für unrichtig hält, lag es nahe zu untersuchen, ob sich nicht gemäss den Erfahrungen von Bader, Hinton und Munro das Amylnitrit antidotarisch bei Chloralvergiftung verwenden liesse. Aprioristische Gründe scheinen dafür zu sprechen: in so weit nämlich unsere früheren Versuche die grosse Bedeutung der gesunkenen Respirationsthätigkeit für den letalen Ausgang der Chloralvergiftung darthun und in so weit nach den von uns bestätigten Experimenten anderer Autoren, z. B. von Filehne[4]) und besonders von Mayer und J. J. Friedrich[5]) das Amylnitrit primär Beschleunigung und Vertiefung der Athmung bedingt, welcher allerdings bei fortgesetzter Inhalation langsames und sehr flaches Athmen folgt. Es wäre also denkbar, dass durch mässige Zuleitung von Amylnitrit die durch Chloralhydrat verlangsamten und in ihrer Ausgiebigkeit beschränkten Athemzüge wieder zur Norm zurückgeführt würden oder doch wenigstens eine Steigerung der Frequenz und Tiefe der Respirationen sich erzielen liesse, welche das Zustandekommen der Asphyxie verhinderte. Grössere Dosen Amylnitrit mussten selbstverständlich vermieden werden, da dieselben den bestehenden gefährlichen Zustand der Athmung selbstverständlich

1) Lancet. 1875. Mai 8. p. 644.
2) Philadelphia med. Times. 1875. Juli 31. p. 694.
3) Boston med. and surgic. Journ. June 19. 1875.
4) Archiv f. d. gesammte Physiologie. IX. 8 u. 9. S. 470. 1874.
5) Dieses Archiv. V. 1 u. 2. S. 55.

verschlimmern mussten. Auch die Wirkung des Amylnitrits auf das Herz könnte den Zustand der mit Chloral vergifteten Thiere bessern, wenn dieselbe Hand in Hand mit der Besserung der Respiration ginge. Amylnitrit bewirkt primär, wie die oben genannten Autoren übereinstimmend gefunden haben, bedeutende Vermehrung der Herzschlagzahl, welche nach der von Mayer und Friedrich angestellten physiologischen Versuchsreihe in Herabsetzung oder eventuell Vernichtung des Vagustonus ihre beste Erklärung findet. Durch die so resultirende beschleunigte Circulation des Blutes in den Lungen mit Chloral vergifteter Thiere, würde bei vertiefter Respiration eine noch vermehrte Sauerstoffaufnahme bedingt werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit der Abwendung des asphyktischen Todes noch wesentlich vergrössert würde. Auch hier kann es sich nur um die Application geringer Dosen Amylnitrit handeln, denn grössere Mengen afficiren, wie wir durch Filehne wissen, in directer Weise das Herz, wie dies der durch directe Injection von Amylnitrit eintretende Herztod und die bei länger fortgesetzter Inhalation resultirende Verlangsamung des Herzschlages darthut. Von grösseren Dosen Amylnitrit ist daher offenbar mehr Schaden als Nutzen im Chloralismus acutus zu erwarten, in so weit durch Verlangsamung der Respiration einerseits und der Blutcirculation andererseits die Sauerstoffverarmung des Blutes gesteigert und ausserdem ein direct schädlicher Einfluss auf die Herzwandungen ausgeübt wird. Ein drittes Moment, welches bei Anwendung grosser Dosen Amylnitrit schädigend auf die Aufnahme des Sauerstoffs wirken könnte, ist vielleicht auch in der Blutalteration zu suchen; wenigstens weist die eigenthümliche chocoladenbraune Färbung des Blutes bei den mit Amylnitrit vergifteten Thieren auf eine Alteration des Hämoglobins hin, wie dies schon Veyrières[1]) vermuthete und wie solche auch vorhanden sein kann, trotzdem mikroskopisch Alterationen der Blutkörperchen nicht nachweisbar sind. Diese Erwägungen waren die Veranlassung zu einigen Versuchen, in denen bei schwer chloralisirten Kaninchen mit grosser Vorsicht sehr geringe Mengen Amylnitrit zur Inhalation gebracht wurden.

Die Erkennung der primären Wirkung des Amylnitrits ist, wie dies Filehne zuerst betont hat, nur unter Anlegung einer Trachealfistel möglich, indem bei Inhalation durch die Nase Reizung der in der Nasenschleimhaut vorhandenen Endigungen des Nervus trigemi-

1) Recherches sur le nitrite d'amyle. Action physiologique, effets thérapeutiques. 1874. Thèse IV. 49. pp. Paris.

nus resultirt und in Folge davon momentaner Stillstand des Herzens und der Athmung erfolgt. Da dieser so rasch vorübergehende Stillstand auf den Verlauf der Chloralvergiftung zweifelsohne in nennenswerther Weise nicht einwirken kann, so ward in unseren Experimenten von der Anlegung der Trachealfistel Abstand genommen, weil wir jeden Eingriff vermeiden wollten, der die Reinheit des Versuches zu compromittiren im Stande gewesen wäre. Von der Zulässigkeit der directen Inhalation in unserem Falle überzeugte uns überdies sofort der Umstand, dass bei den in tiefer Chloralnarkose befindlichen Versuchsthieren auf die Einathmung niemals jener reflectorische Athem- und Herzstillstand erfolgte, welcher bei nicht chloralisirten Thieren auf Reizung der sensibeln Fasern des Trigeminus durch Amylnitrit oder andere irritative Dämpfe eintritt. Offenbar ist der Reiz, welchen die Amylnitritdämpfe auf die Endausbreitungen des Quintus ausüben, bei der Herabsetzung der Functionen des Nervensystems nicht intensiv genug, um reflectorischen Herz- und Respirationsstillstand zu bedingen, da man, vorausgesetzt dass nicht wirklich complete Anästhesie durch das Chloralhydrat zu Wege gebracht worden ist, durch Ammoniakdämpfe das Herz momentan stillstehen machen kann, wenn Amylnitrit dies nicht mehr zu thun im Stande ist. Später kommt dann allerdings auch ein Zeitpunkt, wo, wie dies für die Chloroformnarkose von Lauder Brunton[1]) nachgewiesen ist, selbst durch Einwirkung von Ammoniakdämpfen Herzstillstand oder Herzschlagverlangsamung nicht mehr zu Stande kommt. Eine Verlangsamung des Pulses oder der Athmung haben wir bei unseren mit Chloral vergifteten Kaninchen nach Inhalation von Amylnitrit niemals erfolgen sehen. Vielmehr trat regelmässig unmittelbar nach der ersten Application eine geringe Beschleunigung der Athemzüge ein, meist nur um einen Schlag in der Viertelminute, höchstens um 2 Schläge. Wurde der zum Inhaliren benutzte Tropfen sofort entfernt, so dauerte es höchstens 2—3 Minuten bis die Respiration wieder auf ihren alten Stand gesunken war. Wurde nun nach Intervall von einigen Minuten das Amylnitrit aufs Neue der Nasenöffnung genähert, so erhielt man die nämliche Steigerung der Athemzahl, welche, wie auch das erste Mal von einem sehr deutlichen Tieferwerden der Respiration begleitet war. Es trat also in der That die Primärwirkung des Amylnitrits: Beschleunigung und Vertiefung der Athemzüge zu Tage. Wie wir uns diese Wirkung zu denken und zu erklären haben, kann hier bei dem Mangel eigener physio-

1) Brit. medic. Journ. Dec. 4. p. 695.

logischer Versuchsreihen über die Wirkung des Amylnitrits auf die einzelnen Partien des respiratorischen Nervensystems nur vermuthungsweise angedeutet werden. Sowohl Filehne als Mayer und Friedrich betrachten die Acceleration und Vertiefung der Athmung durch Amylnitrit nicht als einen von den pulmonalen Vagusendigungen auf das Respirationscentrum ausgelösten Reflexact, sondern als Folge directer Erregung des Athemcentrums. Ist dies der Fall, so müssten wir annehmen, dass das durch Chloralhydrat stark herabgesetzte Athmungscentrum für einen anderen Reiz, wie ihn das in das Blut eingedrungene Amylnitrit verursacht, noch nicht völlig unempfänglich wäre und auf diesen Stimulus dann mit einer geringen Beschleunigung und Vertiefung der Respiration antworte. Nehmen wir dies an, so findet ganz gewiss ziemlich rasch eine Erschöpfung auch diesem neuen Reize gegenüber statt. In der Regel schon beim dritten Inhalationsversuche, wenn man die Intervalle zwischen den einzelnen Athmungen nicht zu lang nimmt, selten erst bei dem vierten, sieht man gar keine Wirkung des Amylnitrits auf Zahl und Tiefe der Respirationen mehr; die Chloralvergiftung nimmt ihren gewöhnlichen Verlauf, es kommt zu vollständiger Anästhesie, Speichelfluss tritt als Omen pessimum auf und kündigt den unvermeidlichen nahen Tod an, der, wenn das Amylnitrit nicht selbst in toxischen Dosen gegeben wird, ganz ohne Krämpfe wie beim gewöhnlichen Chloralismus acutus erfolgt. Der Sectionsbefund hat dann ebenfalls nichts von dem der Chloralvergiftung Abweichendes. Der Herzstillstand ist ein diastolischer, der asphyktische Tod wird durch die dunkle Farbe und relativ flüssige Beschaffenheit des Blutes und die Unregelmässigkeiten der Blutvertheilung (Hyperämie der Leber, Nieren u. s. w.) bewiesen. Das Blut zeigt dann nicht die vorher erwähnte chokoladenbraune Farbe, welche Veyrières als charakteristisch für die Vergiftung mit Amylnitrit bezeichnet hat.

Es ist somit das Amylnitrit, selbst wenn dasselbe in sorgfältigster Weise zur Inhalation verwendet wird, bei Chloralismus antidotarisch nicht brauchbar. An sich würde es ja ein ziemlich schlechtes Antidot des Chlorals sein, weil es leicht bei der relativ ungenauen Dosirung, welche die Anwendung als Inhalationsmittel mit sich bringt, geradezu die Gefahren vergrössern kann. Sucht man z. B. beim Kaninchen, wenn bei der dritten Inhalation die Amylnitritwirkung sich nicht zu erkennen gibt, durch Zuleitung grösserer Dosen diese Action zu erhalten, so bekommt man trotz alledem und alledem entweder gar keine Veränderung der Respirationszahlen, oder noch ein Sinken, von welchem natürlich nicht entschieden werden kann, ob es die Fortsetzung

des Herabgehens der Respiration im Laufe der Chloralvergiftung oder die Folge des Amylnitrits ist, das in hohen Dosen bekanntlich der primären Erregung des respiratorischen Centrums rasch eine Depression desselben folgen lässt. In solchen Fällen haben wir dann einen sehr frühzeitigen Tod, wie er bei Anwendung des Chloralhydrats ohne nachträgliche Anwendung von Amylnitrit wohl nur ausnahmsweise vorkommt. Der letale Ausgang erfolgt dann nach einer Stunde oder selbst vor Ablauf von 60 Minuten. Ich lasse einen einschlägigen Versuch hier folgen, wobei ich vorher erwähnen muss, dass auch hier die von Veyrières beschriebene und als charakteristisch für Amylnitrit bezeichnete Alteration des Blutes vermisst wurde.

Versuch 23. Weisses Kaninchen von 1500 Grm. Schwere. 40 Respirationen in 15 Secunden. Um 3 h. erhält dasselbe 1,4 Chloralhydrat in wässriger Lösung subcutan. 3 h. 17 m. ist die Respiration auf 17 und 3 h. 35 m. auf 5 gesunken. Der Schnauze des Thieres wird jetzt vorsichtig die enge Oeffnung eines kleinen Fläschchens genähert, auf dessen Boden sich einige Tropfen Amylnitrit befinden. 3 h. 37 m. Respiration 7. 3 h. 39 m. Respiration 5. Darauf abermalige Application von Amylnitrit in derselben Weise. 3 h. 41 m. Resp. 6. 3 h. 45 m. Resp. 5. 3 h. 46 m. Es gelingt nicht durch nochmalige Anwendung von Amylnitrit eine Steigerung der Respirationszahlen zu erzielen. 3 h. 50 m. Wiederholte Inhalation von Amylnitrit, wobei das Fläschchen über 1/2 Minute in der Nähe der Nasenöffnung gehalten wird. 3 h. 50 m. starke Salivation. 4 h. Tod. (K.)

Es würde ermüdend sein, wollten wir auch die Details der drei Versuche mittheilen, in denen eine solche kräftige Einwirkung von Amylnitrit unterlassen wurde. Alle drei Versuchsthiere erhielten die nach ihrem Körpergewicht berechnete minimale letale Dosis Chloralhydrat und bekamen das Amylnitrit zu einer Zeit, wo complete Anästhesie noch nicht bestand und wo die Zahl der Respirationen auf 7 oder 8 in der Viertelminute gesunken war. In keinem dieser Fälle ist eine Prolongation des Lebens erfolgt, indem der Tod nach 2 Stunden, 2 Stunden 21 Minuten und 2 Stunden 37 Minuten eintrat. Ob man bessere Resultate erhalten wird, wenn man sehr frühzeitig, ehe ein so tiefer Abfall der Respiration stattgefunden hat, Amylnitrit anwendet, müssen wir natürlich dahin gestellt sein lassen, doch zweifeln wir sehr daran, wenn wir die rasche Abschwächung der Amylnitritwirkung in unseren Versuchen ins Auge fassen. Die Erfahrungen über die günstige Wirkung des Amylnitrits bei Chloroformvergiftung, welche den Ausgangspunkt zu unseren Versuchen gebildet hatten, werden durch unsere negativen Versuche natürlich nicht behelligt.

Chloralismus ist eben keine Chloroformvergiftung und es ist gewiss etwas ganz anderes, ob man es mit einem leicht in Gasform übergehenden Stoffe, wie es das Chloroform ist, das bei Vertiefung der Athmung durch die Lungen selbst eliminirt werden kann, oder mit einem wenig flüchtigen Körper (Chloral) zu thun hat. Nichts destoweniger dürfte Amylnitrit bei eigentlicher Chloroformsynkope wohl kaum jemals mit Erfolg in Anwendung gezogen werden können, wenn dabei der Herzmuskel im Spiele ist. Anders in jenen Fällen, wo der Herzstillstand bedingt wird durch Shock bei incompleter Anästhesie durch Chloroform, wenn der Herzstillstand durch reflectorische Reizung des Vagus zu Stande gekommen ist. Wie Mayer und Friedrich gezeigt haben, setzt Amylnitrit direct den Vagustonus herab und ist somit jedenfalls im Stande die Erregung desselben zu mindern. Bei derjenigen Form von Synkope, welche Lauder Brunton (a. a. O.) neuerdings aufgestellt hat und wo durch Einwirkung auf das vasomotorische Centrum die Abdominalgefässe eine Dilatation erfahren haben, ist dagegen ein solcher Antagonismus nicht ersichtlich.

Unsere negativen Resultate sind insofern noch besonders zu bedauern, als, wenn Amylnitrit sich gegen Chloralvergiftung bewährt hätte, derselbe Stoff dann als Gegengift gegen zwei als Antagonisten bezeichnete Gifte zu benutzen wäre. Bekanntlich hat B. W. Richardson schon vor längeren Jahren das Amylnitrit bei Strychninvergiftung angeblich erfolgreich benutzt.

VII. Chloral und Atropin.

Wie zu den Versuchen mit Amylnitrit die Analogie des Chloralismus acutus mit der Chloroformvergiftung Veranlassung gab, so führte die nicht weniger ausgesprochene Aehnlichkeit der ersteren mit der Opium- und Morphinvergiftung zu Experimenten über die Wirkung des Atropins bei Chloralintoxication. Die Frage über den Antagonismus des Morphins (Opium) und Atropins hat bekanntlich theils auf Grund von Thierversuchen, theils auf der Basis mehr oder minder ausgedehnter Erfahrungen am Krankenbett ganz entgegengesetzte Beantwortungen erfahren. Die Widersprüche der Einzelnen zu lösen oder überhaupt das über die betreffende Lehre bezügliche Material einer kritischen Sichtung zu unterwerfen, würde zwar eine keineswegs undankbare Arbeit sein, doch müssen wir hier darauf verzichten, weil eine solche Studie den Umfang dieser Arbeit allzusehr vergrössern würde. Ausserdem habe ich meine eigene Anschauung über den fraglichen Antagonismus wiederholt auszusprechen Ge-

legenheit gehabt, so weit dieselbe für die medicinische Praxis Interesse darbietet. Es ist meine feste Ueberzeugung, dass das Atropin für die Behandlung der Morphiumvergiftung weit mehr Werth besitzt als Morphin für die Behandlung der Atropinvergiftung, insofern selbst schwere Belladonnavergiftungen ohne jede und selbst bei sehr verkehrter Behandlung günstig verlaufen können. Bei Meconismus und Morphinismus ist es ganz besonders durch die ausgedehnte praktische Anwendung, welche Johnston in Shangai vom Atropin in den schwersten Vergiftungsfällen mit Opium gemacht hat, nachgewiesen worden, dass das Atropin einen reellen Werth besitzt, indem bei antagonistischer Behandlung bisweilen die Rettung solcher Patienten gelingt, deren Tod bei jeder anderen Behandlung unfehlbar eingetreten wäre. Die brillanten Erfolge, welche sich aus den von Johnston veröffentlichten Krankheitsgeschichten ergeben und welche derselbe nach einer Privatmittheilung auch später in der Behandlung schwerer Morphinintoxicationen gehabt hat, correspondiren mit den Erfahrungen des bekannten amerikanischen Pharmakologen H. C. Wood[2]) und anderer Beobachter, welche freilich geringere Dosen Atropin als Johnston in Anwendung ziehen. Der von mir oben hervorgehobene Umstand, dass auch im Chloralismus acutus der Tod durch Respirationslähmung erfolgt, wenn nicht bei grosser Concentration eine Einwirkung auf den Herzmuskel sich geltend macht, liesse es möglich erscheinen, dass auch hier vom Atropin Nutzen gezogen werden könne, wenn auch nicht in dem Maasse wie bei der Morphiumvergiftung, insofern man ja selbstverständlich durch das Atropin nicht die dem Chloral zukommende Action auf den Herzmuskel zu beseitigen vermag. Nachdem wir beim Ammonium carbonicum und beim Amylnitrit gesehen hatten, dass es möglich war, durch diese Mittel eine vorübergehende Erhöhung der Respirationsfrequenz zu erhalten, durften wir dies vom Atropin um so eher erwarten, als die Haupteffecte des Alkaloids im Verlaufe der Opiumvergiftung offenbar darin bestehen, dass dasselbe durch Acceleration der tief gesunkenen Respiration der Sauerstoffverarmung des Blutes entgegenwirkt. Es ersetzt die Atropininjection somit gewissermaassen die künstliche Athmung. Johnston bezeichnet es als nothwendig für den glücklichen Erfolg, dass die Athmung nach dem Atropin regelmässiger werde und Wood will Atropin nicht als Antidot, sondern nur als Stimulans für das respiratorische Centrum angewendet

1) Medical Times and Gaz. 1872. Sept. 7. 1873. Febr. 15.

2) Philadelphia medic. Times. 1875. Dec. 20.

wissen, wenn die Athmung auszusetzen beginnt, und er betrachtet die Zunahme der Respirationsfrequenz nach der Injection als Prüfstein für die Entscheidung der Frage, ob die angewendete Dosis Atropin genüge und die Wiederabnahme der Athemfrequenz als eine Indication für die Wiederholung der Medication.

Die auf meine Veranlassung von Herrn Kröger unternommenen antidotarischen Versuche scheinen in der That für die Möglichkeit zu sprechen, dass auch bei Chloralvergiftungen die Atropinbehandlung Nutzen zu schaffen im Stande ist, indem Kaninchen durch subcutane Injection von Atropin unter Umständen gerettet wurden, in welchen ohne antidotarische Behandlung nach unserer Ueberzeugung und Erfahrung der Tod unfehlbar eingetreten wäre und in denen es uns nicht gelang, durch die gewöhnlichen excitirenden Mittel den letalen Ausgang abzuwenden. Wenn wir vorläufig davon abstrahiren, das Atropin geradezu als organisches Antidot beim Chloralismus zu empfehlen, so geschieht dies aus dem einfachen Grunde, weil die Zahl der Versuche, deren Erweiterung Herr Kröger sich ausdrücklich vorbehalten hat, bis jetzt eine nur kleine ist, und weil die Experimente sich ausserdem auf eine einzige Thierspecies beschränken und noch dazu auf eine solche, welche bekanntermaassen dem Atropin gegenüber sich wesentlich anders verhält als die meisten anderen Säugethiere und in specie der Mensch. Wenn wir auch berechtigt sind, aus diesen Kaninchenversuchen die Anwendbarkeit des Atropins bei Menschen in Fällen von Chloralintoxication zu schliessen: so können wir die Experimente an Kaninchen doch in keiner Weise dazu benutzen, um uns ein Urtheil über die etwa beim Menschen nothwendig werdenden Atropinquantitäten zu bilden. Wir mussten wegen der bekannten Toleranz der Kaninchen gegen Atropin selbstverständlich zu relativ hohen Dosen greifen, welche beim Menschen ganz unzulässig sein würden, da ohne Zweifel durch dieselben der tödtliche Ausgang beschleunigt worden wäre. Bei Benutzung solcher Dosen, wie sie gewöhnlich gegen Opiumvergiftung in Anwendung gebracht werden, war kein Effect zu erwarten. Beim Kaninchen tritt bekanntlich unter normalen Verhältnissen überhaupt keine Befindensänderung ein und ebensowenig zeigt sich in der Chloralnarkose bei dieser Thierspecies nach Anwendung von 1—3 Cgrm. Atropinsulfat irgend welche Veränderung in Bezug auf die Respirationsfrequenz. War die Chloraldosis eine tödtliche, so verläuft die Intoxication unter allmählichem Abfalle der Athemzahlen trotz wiederholten Gebrauches solcher kleiner Gaben unverändert bis zum Tode. Anders bei grossen Dosen, wo alsbald die Respiration häufiger wird und wo, so weit die

bisherigen Versuche darüber ein Urtheil zulassen, nach dem Wiedereintritte eines Sinkens der Athemfrequenz die Wiederholung der Atropininjection aufs Neue die Zahl der Respirationen vermehrt, bis schliesslich ein Ansteigen zur Norm und ein Wiedererwachen aus der Narkose erfolgt. Es ist für mich keinem Zweifel unterworfen, dass die Lebensrettung der betreffenden Kaninchen einzig und allein dem Atropin zu verdanken ist; denn einerseits wurde das Antidot zu einer Zeit verwendet, wo die Respiration auf 4 oder 5 Athemzüge in der Minute gesunken war, während der Regel nach schon bei einem Herabgehen auf 7 spontane Wiederherstellung nicht zu erwarten steht, und andererseits sind die mit Atropin geretteten Versuchsthiere später derselben Dosis Chloral erlegen, welche sie unter Anwendung des Atropins überstanden hatten. Die Möglichkeit, dass Refractäre zu einer Täuschung Veranlassung geben konnten, ist damit abgeschnitten. Ob die günstige Wirkung sich bei Fortsetzung der Versuche in gleichem Maasse auch bei anderen Versuchsthieren zu erkennen geben wird, ist abzuwarten. Bekanntlich können wir selbst bei Morphinvergiftung nicht erwarten, überall die Lebensrettung durch Atropin zu bewirken und selbst die Casuistik aus dem chinesischen Hospital zu Shangai hat einzelne Misserfolge verzeichnet, zum Theil solche, wo das Mittel wegen bestehender Agonie unfruchtbar bleiben musste, zum Theil aber auch Fälle, bei denen wenigstens nicht mit Sicherheit die zu späte Möglichkeit der Anwendung das Missglücken der Behandlungsweise erklärt. Dass bei der Chloralvergiftung die Sache verhältnissmässig noch schlimmer ist, wurde schon oben angedeutet; die schwächende Wirkung des Chloralhydrats auf das Herz ist eine Complication, deren Bedeutung nicht unterschätzt werden darf. Wir hoffen, dass die weiteren Versuche auch Anhaltspunkte für die Zweckmässigkeit der Dosirung des antidotarisch angewendeten Versuchs ergeben werden. Gerade solche sind von besonderem Interesse, als die beiden hauptsächlichsten Autoritäten für die Atropinbehandlung des Morphinismus acutus in dieser Beziehung von einander abweichen. Johnston räth in schweren Fällen von Morphiumvergiftung, auf welche er die Atropinbehandlung beschränkt wissen will, Gaben von 15 Mgrm. bis 3 Ctgrm. an, wonach sich die Pupille im tiefsten Opiumkoma in 10—15 Minuten erweitern und die günstigen Effecte in 2—3 Stunden äussern sollen. Wood dagegen plaidirt für kleinere (1 Mgrm.), nöthigenfalls zu wiederholende Gaben und warnt vor grossen paralysirenden, welche den Zustand zu verschlimmern geeignet seien. Ich lasse nun die Atropinversuche beim Kaninchen folgen.

Versuch 24. Ein schwarzes 1700 Grm. schweres Kaninchen erhält um 3 h. 1,4 Chloral in 10 procentiger Lösung subcutan injicirt, worauf die gewöhnlichen Erscheinungen der Chloralintoxication auftretan. Um 5 h. 30 m. beträgt die Zahl der Athemzüge noch 12 in der Viertelminute, um 5 h. 40 m. noch 11, um 5 h. 46 m. 10. Als dieselbe um 5 h. 53 m. auf 7 herabgesunken war, wurden 25 Cgrm. Atropinsulphat subcutan injicirt. Um 5 h. 58 m. war die Respiration auf 11 gestiegen; doch wurden 6 h. 10 m. schon wieder 9 und 6 h. 20 m. 7 Athemzüge gezählt. Weitere Einspritzung von 12 Mgrm. Atropinsulphat, worauf wiederum Steigen der Athemfrequenz erfolgte, deren Zahl um 6 h. 25 m. 10 betrug. Dann wiederum Sinken: 6 h. 30 m. Resp. 8 und 6 h. 57 m. Resp. 5. Neue Einspritzung von 25 Mgrm. Atropin. Die Athmung steigt sofort auf 10 und hält sich auf dieser Höhe lange Zeit. Erst um 8 h. 38 m. werden wieder 7 Respirationen gezählt und deshalb eine neue Injection von 28 Mgrm. gemacht. Um 8 h. 40 m. Resp. 9, um 9 h. 10 m. Resp. 11, welche Zahl auch noch um 10 h. 5 m., wo der Versuch abgebrochen wird, persistirt. Das Versuchsthier wurde nun in Watte eingehüllt seinem Schicksal überlassen und fand sich am anderen Morgen aus seiner Umhüllung befreit, gesund und munter im Zimmer umherlaufend. (K.)

Dieser Versuch bedarf keiner weitern Exegese, da er sowohl die grosse Immunität des Versuchsthieres gegen Atropin als die Wirkung des Mittels auf die Respiration in der Chloralnarkose nachweist. Fast noch eclatanter ist in letzterer Beziehung der folgende, gleichzeitig angestellte Versuch, bei welchem anfangs Cajeputöl mit entschieden negativem Erfolge gegeben und schliesslich Atropin unter den precärsten Umständen mit dem brillantesten Erfolge in Anwendung gebracht wurde.

Versuch 25. Ein weisses Kaninchen von 1500 Grm. Gewicht erhält um 3 h. 45 m., wo die Athemfrequenz 35 beträgt, 1,26 Grm. Chloral in wässriger Lösung (1:10). Als die Respiration um 3 h. 57 m. nur noch 7 beträgt, wird um 4 h. 1 Grm. Oleum cajeputi unter die Haut gespritzt, wonach ein Steigen der Respirationszahl nicht ersichtlich ist. Um 4 h. 23 m. Resp. 7, um 5 h. 58 m. Resp. 4. Bei dem eclatanten Erfolge, welcher gerade zur nämlichen Zeit im vorigen Versuche in Bezug auf die Steigerung der Athemfrequenz mit Atropin erhalten war, wurde beschlossen, auch dieses Thier, welches unrettbar verloren schien, da die Athmung sehr keuchend, stets mit ausgedehntem grossblasigem Rasseln begleitet und der Herzschlag äusserst schwach und unregelmässig war, das Thier auf Compression der Pfoten fast gar nicht reagirte und eine fadenziehende Masse aus dem Munde herabfliessen liess, der Atropinbehandlung zu unterwerfen. Es erhielt 25 Mgrm. subcutan. Wegen der Beschäftigung mit dem Versuchsthiere im vorigen Experimente wurde das Kaninchen unbeachtet liegen gelassen und erst spät Abends um 9 h. 19 m. auf sein weiteres Verhalten geprüft. Das Thier noch immer mit stertorösem Athmen zählte jetzt 6 Athemzüge in 1/4 Minute und somit

eine anscheinende Besserung, welcher wir mit einer neuen Einspritzung von 12 Mgrm. nachzuhelfen suchten. Dies gelang über Erwarten, insofern schon 9 h. 25 m. 7, 9 h. 30 m. 8, 9 h. 40 m. 9 und 9 h. 58 m. 11 Athemzüge gezählt wurden. Das Thier wurde nun in Watte eingehüllt fortgelegt und wie das Kaninchen im vorigen Versuche am folgenden Morgen im Zimmer umherlaufend angetroffen. Die Rasselgeräusche, welche man am Abend vorher aus weiter Entfernung hörte, waren auch jetzt noch nicht völlig verschwunden und hielten selbst noch an den folgenden Tagen an. (K.)

In dem folgenden Falle ist es nicht gelungen, durch Atropin die Lebensrettung des mit Chloral vergifteten Kaninchens herbeizuführen, weil im Laufe der gleichzeitig angestellten andern Experimente unser Vorrath von Atropinsulfat vollkommen erschöpft war und während der Herbeischaffung neuer Quantitäten das Versuchsthier zu Grunde ging. Die Hebung der Athemfrequenz nach der ersten und zweiten Dosis Atropinsulfat ist eine so eclatante, dass mit Sicherheit auf die Lebenserhaltung hätte gezählt werden können, wenn rechtzeitig eine Erneuerung der Injection stattgefunden hätte.

Versuch 26. Ein schwarzes Kaninchen von 1200 Grm. Körpergewicht, mit 1,2 Chloralhydrat in gewöhnlicher Weise vergiftet, erhält, nachdem die Respiration auf 9 gesunken, um 5 h. 53 m. eine Einspritzung von 25 Mgrm. Atropin. Unmittelbar darauf steigt die Athemfrequenz auf 12, fällt aber bis 6 h. 10 m. auf 9 zurück, worauf nochmals 12 Mgrm. Atropin injicirt werden. Um 6 h. 11 m. werden wieder 10 Respirationen gezählt, doch erfolgt auch hier alsbaldiges Sinken und um 6 h. 20 m. athmet das Thier nur noch 8 mal in der Viertelminute. Leider ist jetzt kein Atropin mehr vorhanden und so sinkt die Respirationszahl rapide: 6 h. 27 m. 5 Resp., 6 h. 30 m. 4. Tod um 6 h. 57 m., ehe die aus der Apotheke verschriebene Atropinlösung anlangt. Bei der Section wurde nichts von dem gewöhnlichen Befunde der Chloralvergiftung Abweichendes ermittelt. (K.)

Lässt man die Frage, in wiefern diese Versuche für eine antidotarische Behandlung des Chloralismus acutus beim Menschen sprechen oder nicht, ausser Frage, so wird man doch den Beweis dadurch erbracht ansehen müssen, dass man im Stande ist, selbst bei äusserst tiefem Stande der Respirationszahlen durch Atropin die Zahl derselben unmittelbar zu heben, und zwar in einer bedeutenderen Weise als dies durch Amylnitrit erreicht werden konnte. Man sieht aber auch, dass diese Wirkung keine nachhaltige ist, sondern nach kurzer Zeit auf die Erhebung wieder ein Sinken folgt, welches, wenn eine Wiederholung der Atropininjection nicht stattfindet, stetig bis zum Eintritte des Todes zunimmt. Das Ansteigen der Respira-

tionsfrequenz, welche das Atropin im tiefsten Chloralkoma hervorruft, dauert anfangs gewöhnlich nicht länger als 5—7 Minuten, später länger und schliesslich persistirt die künstlich erhöhte Athemfrequenz oder steigt noch weiter bis zum Eintritte der normalen Verhältnisse. Wir haben keinen Grund in etwas anderm als in der durch die raschere und leichtere Athmung hervorgebrachten bessern Blutlüftung die Ursache der Lebensrettung zu sehen. Die Erklärung welche Wood für die günstige Wirkung des Atropins in der Opiumvergiftung gibt, dass dadurch der Kohlensäureanhäufung — oder wenn man lieber will der Sauerstoffverarmung — des Blutes vorgebeugt werde, müssen wir auch für die Chloralvergiftung acceptiren. Es ersetzt das Chloralhydrat auch hier, wie das Johnston für den Meconismus angab, die künstliche Respiration. Diese Effecte werden meines Erachtens noch unterstützt durch eine Nebenwirkung des Atropins, nämlich durch dessen austrocknenden Einfluss auf Schleimhäute und in specie auch auf die Bronchialschleimhaut. Wir haben bereits oben erwähnt, dass bei den an Chloral vergifteten Thieren fast constant eine eigenthümliche teigige Beschaffenheit der Lunge, theils durch seröse Infiltration des Gewebes, theils durch die Anhäufung schaumiger Flüssigkeit in den Alveolen und Bronchialendungen bedingt, sich findet. Dem Vorhandensein dieser Flüssigkeit in den Luftwegen entspricht der weithin vernehmbare Stertor des Athems bei Lebzeiten und das Vorhandensein grossblasiger Rasselgeräusche in der Lunge bei stethoskopischer Untersuchung. Es war in beiden glücklich endenden Versuchsfällen eine Abnahme dieser Rasselgeräusche mit Sicherheit zu constatiren und zwar dauernder als die Zunahme der Respirationsfrequenz. Vollkommen schwinden haben wir die schnurrenden Geräusche allerdings nicht gesehen und bei dem einen Thiere bestand noch am zweiten Tage ein deutlicher Lungenkatarrh; eine Verminderung war dagegen nicht zu verkennen. Es ist nun augenscheinlich, dass der Gaswechsel durch die in den Bronchien und Lungenalveolen angehäufte Flüssigkeit eine Behinderung erfahren muss, welche durch eine Abnahme der ersteren natürlich auch ihrerseits geringer wird. Vielleicht hat das Atropin auch einen Einfluss auf die Resorption der das Lungengewebe selbst durchtränkenden Flüssigkeit und insofern ein ödematöser Zustand der Lunge beim Chloralismus acutus durch die Section sich zu erkennen gibt, dessen Rückbildung bei Atropinbehandlung in den betreffenden Fällen zu supponiren ist, dürfte es sich fragen, ob nicht vielleicht überhaupt beim acuten Oedem der Lungen durch subcutane Application von Atropin therapeutische Resultate erzielt wer-

den können. Die Beantwortung dieser Frage muss natürlich den Klinikern überlassen bleiben.

Ob noch in der bunten Schaar der Atropinwirkungen irgend ein anderes Moment sich auffinden lassen wird, welches bei den Heileffecten des Atropins in der Chloralvergiftung concurrirt, wollen wir hier nicht discutiren, da ein näheres Studium der Verhältnisse, welche hier in Betracht kommen können, mit der von Herrn Kröger sich vorbehaltenen Weiterverfolgung der Beeinflussung der Intoxication mit Chloral durch das Alkaloid der Belladonna sich naturgemäss verbindet. Ebenso abstrahiren wir vorläufig von der definitiven Entscheidung der Frage, wie das Atropin im Chloralkoma die Hebung der Respirationsfrequenz zu Stande bringt. Nach den gegenwärtig vorliegenden Untersuchungen können wir kaum etwas anderes als eine directe Erregung des respiratorischen Centrums annehmen, wie solche durch die Untersuchung von Bezold und Bloebaum[1]) als eine der Hauptwirkungen des Atropins erkannt worden ist. Danach würde sich ein weiteres Beispiel für die Möglichkeit ergeben, dass die hochgradige Herabsetzung der Function des respiratorischen Centrum letzteres nicht unempfindlich gegen einen neuen, qualitativ verschiedenen Reiz macht. Letzterer ist dann allerdings nicht im Stande, die Respirationsfrequenz in solchem Maasse zu heben, wie dies bei normalem Verhalten des betreffenden Organes geschehen wäre, aber es findet eine deutliche Erregung statt und keine Verstärkung der Depression.

Ich will zum Schluss noch erwähnen, dass in neuester Zeit durch einen Zufall eine Chloralintoxication beim Menschen der Atropinbehandlung unterworfen worden ist. Die Berliner klinische Wochenschrift vom 3. Juni 1876. S. 389 enthält einen Fall, wo eine Vergiftung mit 20—24 Grm. Chloralhydrat wegen der vorhandenen hochgradigen Pupillenverengung von drei Aerzten für Morphinintoxication gehalten und deshalb zunächst mit subcutaner Injection von 1½ Mgrm. Atropin behandelt wurde. Die Pupille wurde danach nicht erweitert, was bei einer so hochgradigen Vergiftung nichts Auffallendes hat; das Verhalten der Respiration wurde nicht beobachtet. Man versuchte nun elektrische Bürsten, Senfteige, kalte Begiessungen des Kopfes und der Brust, um das Bewusstsein wieder herzustellen, jedoch erfolglos. Nach ½ Stunde hob sich der Puls, aber erst im Laufe der nächsten 12 Stunden

1) Aus den physiologischen Untersuchungen in Würzburg. Bd. I. H. 1. S. 1. 1867.

verschwand die Myose und trat Genesung ein. Der Zusammenhang letzterer mit der Atropininjection ist zwar nicht unwahrscheinlich, doch aus der Krankengeschichte nicht ersichtlich; jedenfalls aber ist das Postulat von Wood die erhöhte Frequenz der Athmung unter dem Einflusse des Atropins als Kriterium für die Wirkung des letzteren statt der Myose bei Meconismus acutus zu benutzen, den behandelnden Aerzten in dem fraglichen Falle noch nicht bekannt gewesen.

XXIV.

Besprechungen.

1.

Dr. E. Ziegler: a) Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelelemente mit besonderer Berücksichtigung der Riesenzellen. — b) Untersuchungen über pathologische Bindegewebs- und Gefässneubildung. Würzburg, Staudinger's Verlag.

Ziegler versucht in diesen sich zum Theil ergänzenden Abhandlungen pathologische Gewebsbildungen unter Bedingungen herzustellen, die einerseits ein sicheres Urtheil über das Bildungsmaterial abzugeben gestatten, anderseits es auch ermöglichen, die neugebildeten Gewebe in toto ohne wesentliche Störungen der Integrität der Beobachtung zuzuführen; zu diesem Behufe führte er in den thierischen Organismus (unter die Haut und zwischen die Muskeln) künstliche, leicht zu entfernende Capillarräume ein, aus aneinander gekitteten Glasplättchen construirt, in welche nun die weissen Blutkörperchen einwandern konnten und so ein Studium ihrer Veränderungen nach beliebig langer Zeit zuliessen.

Auf diesem Wege konnte er die wichtige Thatsache der Umwandlung von farblosen Blutkörperchen zu Riesen- und epitheloiden Zellen constatiren, die zwar nicht in allen Fällen eintrat, aber sich doch häufig genug, besonders dann beobachten liess, wenn die entzündliche Schwellung und Infiltration des um die Plättchen sich befindenden Gewebes längere Zeit anhielt, am schönsten dann in der Zeit zwischen dem 11. und 25. Tage nach Einführung der Plättchen. Der Vorgang der Riesenzellenbildung wickelt sich in der Weise ab, dass sich in einzelnen ausgewanderten Zellen zunächst die Kerne vergrössern, sodann das Zellprotoplasma sich vermehrt und zwar durch Aufnahme von Nachbarzellen oder ihren Theilen — das Letztere hält Z. selbst für nicht vollständig erwiesen, doch sprechen unter Anderem auch Bilder hierfür, in welchen sich Riesenzellen in Lücken gelagert finden, die Gebilde von einem Aussehen enthalten, als wären es ihres Protoplasmas beraubte Zellen. — Die Kerne der aufgenommenen Zellen gehen zu Grunde, während in der wachsenden Zelle wiederholte Kerntheilung eintritt.

Die epitheloiden Zellen reiht Z. histogenetisch in dieselbe Kategorie wie die Riesenzellen, sie sind nur weniger entwickelt, und hält er die grossen protoplasmareichen Zellen in scrophulösen Entzündungsherden, im Tuberkel bezüglich ihrer Genese für mit den ersteren übereinstimmend. Ihre Bildung findet überall da statt, „wo aus irgend einem Grunde eine Verwerthung des Materials im Sinne einer eigentlichen Bindegewebsbildung hintangehalten wird“, sie, so wie die Riesenzellen haben die Tendenz, Stoffe anzuhäufen, so lange sich das Material vorfindet, und sie nicht in gewisse Functionen der Gewebsbildung u. s. w. eintreten.

Eine jede Anhäufung von farblosen Blutkörperchen, hervorgerufen durch Entzündung oder Reizung oder durch Verhinderung der Weiterwanderung kann zur Riesenzellenbildung führen, vorausgesetzt dass die Zellen lebensfähig sind, die Ernährung aber keine derartige ist, dass sich rasche Verwerthung (Bindegewebsneubildung) einstellt; doch lässt Z. die Einschränkung gelten, dass eine solche Entstehung aus weissen Blutkörperchen wohl für alle Fälle möglich, aber doch noch nicht überall erwiesen ist.

Eine innerhalb der Plättchen auftretende durch Verdichtung des peripheren Zellprotoplasmas hervorgerufene Reticulumbildung macht schliesslich die Aehnlichkeit der constituirenden Elemente solcher Neubildungen mit denen des Tuberkels zu einer nahezu vollständigen, so dass Z. als Bedingung der Tuberkelbildung eine Anhäufung weisser Blutkörperchen auffasst, die — wo der Tuberkel sich nicht im Lumen des Gefässes entwickelt, durch Auswanderung zu Stande kommt, es wäre demnach der Tuberkel als ein durch gewisse anatomische Eigenthümlichkeiten charakterisirter Entzündungsherd aufzufassen. Aus diesen Beobachtungen resultirt ferner die Thatsache, dass die Riesenzellen keineswegs als ein specifisches Merkmal des Tuberkels aufgefasst werden können, das häufige Fehlen derselben in exquisiten Tuberkeln, so wie das Auftreten in nicht tuberculösen Bildungen (so sind sie in neuerer Zeit auch bei Syphilis gefunden worden), machten diese Annahme unhaltbar.

Die weiteren Schicksale der Riesenzellen, so wie überhaupt der aus den weissen Blutkörperchen entstehenden zelligen Gebilde, die Z. Bildungszellen nennt, werden in der zweiten der angeführten Publicationen beschrieben; sie treten durch Fortsätze miteinander in Verbindung, und führen schliesslich durch Differenzirung des Zellprotoplasmas zur Bildung homogener oder fasriger Zwischensubstanz, und zwar entsteht die Fibrillenbildung entweder durch directe fibrilläre Zerspaltung der Zellen, oder Abspaltung oder durch vorläufige Bildung einer homogenen Substanz. In den Riesenzellen kommt es durch diesen Vorgang der Differenzirung des Protoplasmas secundär zur Bildung einkerniger durch Zwischensubstanz getrennter Zellen.

Die Bildungszellen sind somit als ein intermediäres Entwicklungsstadium der weissen Blutkörperchen zu betrachten, die in pathologischen Zuständen, wenn ihrer Bestimmung entfremdet, als stabile Gebilde auftreten.

Diese Befunde wurden durch das Studium von Granulationsbildungen, rein entzündlichen, auch auf experimentellem Wege herbeigeführten, so wie an pathologisch veränderten, fungösen, controlirt und bestätigt; auch hier haben nicht die ausgewanderten Blutkörperchen, als solche, gewebs-

bildende Eigenschaften, sondern erhalten diese erst durch Vereinigung in ein- oder mehrkernige Protoplasmamassen; die später freigewordenen Bindegewebszellen sind demnach nicht als freigewordene Wanderzellen zu betrachten, sondern als neugebildete Elemente, denen erstere allerdings als Material gedient.

Für die Gefässbildung gelang es Z. nicht, entscheidende, directe Beobachtungen zu machen; immerhin wird auch durch seine Untersuchungen wahrscheinlich, dass sie durch Sprossenbildung entstehen, die als Zellfortsätze aufzufassen sind, hervorgegangen aus den Zellen der Gefässwand, zum Theil jedoch wohl auch aus Elementen ausserhalb dieser, den Bildungszellen, die durch Ausläufer theils unter einander, theils mit Gefässsprossen in Verbindung treten und später vielleicht zu Gefässröhren umgewandelt werden, also intracelluläre Gefässbildung. Es würden demnach sich doch gewisse Beziehungen zwischen den Riesenzellen und der Gefässbildung herausstellen, wenn auch nicht in dem Maasse, wie dies in dem ersten Aufsatze hingestellt wurde.

Bezüglich der endothelialen Auskleidung sind keine Untersuchungen angestellt worden, doch wird eine secundäre Anlagerung an das Gefässrohr für möglich gehalten.

Höchst beachtenswerthe Schlussfolgerungen, die Z. aus seinen Untersuchungen zieht, beziehen sich nun in erster Linie auf die Tuberculose; für dieselbe und zwar für die localen tuberculösen Entzündungen findet er als charakteristisches Merkmal das Auftreten und Persistiren von grossen zelligen Elementen, deren Gewebsbildung eben durch mangelhafte Circulation verzögert wird, und deren Gruppirung zu gefässlosen runden Herden der Entzündung den anatomischen Charakter gibt — die runde Form der Anhäufung jedoch darauf zurückzuführen, dass das umliegende Gewebe den sich vergrössernden Haufen auf ein möglichst kleines Volum zusammen zu drängen strebt, scheint wohl nicht ganz gerechtfertigt, auch schon mit Rücksicht auf den hervorgehobenen Nachschub von Rundzellen von Seite der Gefässe an der Peripherie, plausibler erscheint die Annahme des herdweisen Auftretens der Entzündung. Bei der secundären Form der Tuberculose stellt das Knötchen den Effect eines localen Reizes dar und ist als circumscripte Perivasculitis aufzufassen.

Z. hält an der Abhängigkeit der tuberculösen Entzündung von der scrophulösen Diathese fest, geht aber insofern weiter, als er eine, wahrscheinlich locale Gewebs- (vielleicht Gefäss-?) Anomalie annimmt. Er fühlt die Schwierigkeit den mehr klinischen Begriff der Scrophulose mit dem der Tuberculose in Harmonie zu bringen; und hält es deshalb für vortheilhaft, den Begriff der „Tuberculose“ fallen zu lassen, um an seine Stelle die scrophulöse Entzündung mit und ohne Tuberkelbildung zu setzen; dass hierdurch aber keine einheitliche Bezeichnung geschaffen wird, geht schon daraus hervor, dass Z. gezwungen ist, daneben noch anzunehmen, dass auch nicht unter scrophulöser Diathese stehende Entzündungen Tuberkel erzeugen können. Zum Schluss gibt er noch einige Andeutungen über die möglichen Beziehungen feiner Bildungszellen zu manchen normalen und pathologischen Geweben und Gewebsbestandtheilen; so vindicirt er Waldeyer's Plasmazellen diesen Ursprung, in denen er so wie in den Osteoklasten eine Materialansammlung behufs Ersatz sieht.

Sodann weist er besonders auf die Sarkome hin, die grosse Aehnlichkeit zwischen ihrer Zusammensetzung und seinen Plättchenpräparaten; sie wären gewissermaassen als Folge der Gleichgewichtsstörung zwischen Production und Verbrauch aufzufassen, zu welcher der Mangel ableitender Lymphgefässe auch beitragen dürfte; Momente, deren Einfluss auf die Geschwulstbildung bereits Klebs wiederholt hervorgehoben hat.

Dr. J. Soyka.

2.

I. H. Charlton Bastian, Untersuchung über die physiologisch-chemische Gährungstheorie und die Bedingungen der Archibiosis in vorher gekochten Flüssigkeiten. (Procedings of the Royal Society. No. 172. 1876.)

II. Ferdinand Kohn, Beiträge zur Biologie der Bacillen. Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Bd. II.

Schon seit längerer Zeit hat bekanntlich Ch. Bastian sowie einige Andere, namentlich Huizinga die Frage der Erzeugung niederster Organismen aus unorganisirten Stoffen einer experimentellen Prüfung unterzogen. Wenn wir diesen wichtigen Gegenstand bisher in diesen Blättern noch nicht erwähnt haben, so geschah dies keineswegs in der Meinung, dass diese Untersuchungen überflüssig oder aussichtslos seien, dagegen habe ich mich nicht davon überzeugen können, dass dieselben bis jetzt in vollkommen fehlerfreier Weise ausgeführt waren. Die Versuche von Huizinga namentlich liessen in dieser Beziehung grosse Bedenken auftauchen, welche denn auch durch die schönen Untersuchungen von Gscheidlen als richtig erwiesen wurden. So glaubte ich es nicht für nöthig zu halten, noch besonders zu erklären, dass wenn auch die bisher in dieser Richtung angestellten Versuche nicht tadelfrei seien, dennoch die Frage der Archibiosis keineswegs von der Tagesordnung zu verschwinden habe. Die neuen in der obigen Abhandlung angeführten Versuche von Ch. Bastian unterscheiden sich von den früheren im Wesentlichen dadurch, dass nicht mehr Pflanzensäfte oder andere, organische Bestandtheile enthaltende Flüssigkeiten ausschliesslich angewendet werden, sondern dass dieselben vielmehr unter Zusatz von Kalilösung und Sauerstoff und unter Anwendung höherer Hitzegrade auf die Entwicklung von Organismen geprüft wurden. Derselbe fand im August 1875, dass Flüssigkeiten, welche auf 25—30 ° C. erwärmt unfruchtbar blieben, sich sofort trübten, wenn sie einer Temperatur von 46 ° C. ausgesetzt wurden. Ebenso sollen Temperaturen von 50 ° C. unter Umständen für die Einleitung der Gährung vortheilhaft sein. Die zum Nachweis dieser Sätze benutzte Methode zeigt gegen früher insofern einen Fortschritt, als Bastian sich, wenigstens theilweise, zugeschmolzener Glasgefässe u. z. Retorten bediente, nachdem in dieselben zuvor Kalilauge, in leicht zerbrechliche Glasröhrchen eingeschmolzen, eingeführt war. Die Menge der Kalilauge war so abgemessen, dass sie zur beinahe vollständigen Neutralisirung des sauren Harns hinreichte. Nachdem die Kali-Röhrchen

durch starke Erschütterung der zugeschmolzenen Ballons zerbrochen waren, wurden die letzteren in einer Luftkammer aufgestellt, deren Temperatur bis 50° C. ging. In allen Fällen entstand Bakterien-Entwicklung ausser in einem Controlversuche, bei welchem das Kali-Röhrchen nicht zerbrochen war.

Verfasser stellt nun drei Möglichkeiten auf, welche zur Erklärung dieser, sowie einiger anderer hier nicht besonders aufzuführender Versuche dienen können. Entweder kann die gekochte Lauge lebende Keime enthalten, oder dieselbe könnte die in dem gekochten sauern Urin getödteten Keime wieder lebensfähig machen, oder endlich „die Lauge wirkt befruchtend", indem sie in einer Flüssigkeit, welche frei von lebenden Keimen ist, chemisch fermentative Vorgänge einleiten hilft. Bastian entscheidet sich für die letztere Hypothese, nimmt demnach an, dass Protoplasma, oder „lebendige" Materie als Product chemischer Umsetzung organischer Substanzen entstehe.

Sind die vorstehenden Versuche als vollständig fehlerfrei zu betrachten, d. h. hat der Untersucher sich überzeugt, dass alle Theile der Retorte die Temperatur des siedenden Wassers angenommen haben, so wäre allerdings die Möglichkeit der Archibiosis in diesem Falle erwiesen. Soviel Referent hierüber urtheilen kann, scheint in der That nur Bedenken erhoben werden zu können gegen die Manipulation des Kochens, welche gerade in einer Retorte am wenigsten garantirt, dass der Hals derselben in allen Theilen die gleiche Temperatur annimmt, welche der Körper der Retorte und der in demselben kochende Harn hat. Er würde es deshalb vorziehen, den Versuch in einer einfachen geraden Glasröhre zu machen, etwa in der Gscheidlen'schen Röhre und diese auch nach dem Zuschmelzen auf der Temperatur von 100° eine Zeit lang erhalten. Ob nun in diesem oder einem anderen Verhältnisse der Versuchsbedingungen etwa ein Fehler liegt, lässt sich natürlich nicht vollständig entscheiden, und es muss dem Untersuchenden überlassen bleiben eine jede Einwendung gegen seinen Versuch durch die passende Modification zu beseitigen.[1])

Andererseits aber kann nicht geleugnet werden, dass eine gewisse Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Organismen unter diesen Verhältnissen vorliegt; ob dieselbe aber wirklich als eine Archibiosis aufzufassen ist, wird durch die in der oben angeführten zweiten Arbeit von Ferdinand Kohn gelieferten Thatsachen wiederum in Frage gestellt. F. Kohn nämlich lehrt uns, allerdings in einer anderen Flüssigkeit, nämlich im Heuaufguss, Organismen einer besonderen Art kennen, deren Keime unter gewissen Umständen eine Erhitzung auf 100° ertragen. Es wird deshalb für alle derartigen Versuche die Forderung aufgestellt werden müssen, die Organismen, welche angeblich durch Urzeugung entstehen, mikroskopisch zu untersuchen und ihr anatomisches und physikalisches Verhalten festzustellen.

1) Pasteur gibt an, dass der Versuch Bastians nicht gelingt, wenn das kaustische Kali durch genügende Erhitzung von Keimen befreit wird. (Comptes rend. No. 3); wogegen Bastian Pasteur den Beweis zu erbringen auffordert, dass Keime in Kalilauge, welche auf 100° C. erhitzt ist, persistiren können. (ib. No. 5).

F. Kohn ging von der Thatsache aus, dass Gemüse, namentlich Erbsen, welche in siedendem Wasser gekocht, und in Blechbüchsen hermetisch eingeschlossen wurden, trotz luftdichten Verschlusses in Gährung übergehen können. Es werden deshalb in der Industrie die Erbsen entweder mit Kochsalzlösung gekocht und auf 108° erhitzt, oder ohne Salzwasserlösung auf 117° erhitzt. Seit der Anwendung dieser Methode halten sie sich viele Jahre hindurch sogar in tropischen Ländern. F. Kohn zeigt nun, dass in allen diesen Fällen, sowie auch in den Heuaufgüssen nicht Bakterien-Keime, die Ursache der gewöhnlichen Fäulniss, vorhanden seien, sondern ein Organismus, den er als Bacillus bezeichnet und weiterhin in Heuaufgüssen auf seine Widerstandsfähigkeit gegen höhere Temperaturen geprüft hat. Für diese Flüssigkeiten hatte schon früher Roberts[1]) nachgewiesen, dass sie namentlich bei leicht alkalischer Reaction bisweilen erst nach 1—2-stündigem Verweilen im kochenden Wasserbade und Verhütung späterer Infection bakterienfrei blieben, oder, wie der Autor es ausdrückt, dauernd sterilisirt wurden. Die Versuche wurden von Kohn in Reagenzcylindern vorgenommen, deren mittlerer Theil in eine enge Röhre ausgezogen war. In dieselben wurden 10—15 C.-Ctm. Heuaufguss eingefüllt, nach verschieden langem Sieden in einem Wasserbade und folgender Abkühlung die Mündung mit Baumwolle verstopft; in einigen Proben wurde auch der engere Theil abgeschmolzen, die Resultate waren in beiden Fällen die gleichen. Es ergab sich aus einer grossen Reihe von Versuchen, dass in den nur 5—15 Minuten lang gekochten Heuaufgüssen ohne Ausnahme Organismen sich entwickelten; bei längerem Verweilen in der Siedehitze fielen die Ergebnisse ungleich aus: „Manchmal waren 20, in anderen Fällen 30, wie einigemale 1½—2 Stunden zum Sterilisiren erforderlich.“ Es wurde auch bei einer Versuchsreihe beobachtet, dass in den 60 Minuten lang gekochten Reagenzcylindern Organismen sich entwickelten, während die 45 Minuten gekochten frei blieben.

Kohn zeigt nun, und hierin liegt unserer Meinung nach die schwerwiegendste Seite der Beobachtung, dass in keinem dieser Fälle Fäulniss- oder Gährungserreger sich entwickeln, weder Hefe, noch Penicillium, noch auch Ascococcus oder Sarcina. Die Flüssigkeiten, welche ursprünglich eine braune Farbe hatten, erblassten, doch ist durch Zusatz von Säuren die dunkle Farbe wieder herzustellen. An der Oberfläche entsteht nach etwa 2 Tagen ein zarter, irisirender Anflug, der sich späterhin trübt. Am 3. und 4. Tage bildet sich eine weissliche Schichte an der Oberfläche, die eine trockene, gleichsam fettige, schwer benetzbare Haut darstellt. Schüttelt man nun die Versuchsgläser, so sinkt die ganze Masse leicht zu Boden, während die Flüssigkeit selbst vollkommen klar wird. In der Flüssigkeit finden sich 24—48 Stunden nach dem Kochen lebhaft bewegliche Stäbchen von 3—7 μ Länge, Bacillus subtilis; indem dieselben sich aneinander lagern und weiter auswachsen, entsteht das Häutchen an der Oberfläche. Die hierdurch gebildeten ausserordentlich langen unbeweglichen Fäden bezeichnet Kohn als Leptothrix-Formen. Indem das Längenwachsthum der Fäden fortdauert, biegen sich die Stäbchen vielfach nach unten und oben und erhält dadurch das Häutchen

---

1) Phil. Transactions. Vol. CLXIV. II. p. 474.

eine runzelig-faltige Beschaffenheit. Die weitere Entwicklung besteht nun in der Bildung von Sporen, welche in den Fäden als stark lichtbrechende oblonge Körperchen in einfacher Reihe angeordnet sind. Indem weiterhin die Fäden zerfallen, werden die Sporen frei, und bilden den weisslichen, sich zu Boden senkenden Niederschlag. Die Keimfähigkeit dieser Sporen, ihre Umwandlung in „Köpfchen-Bakterien" und endlich kurze Bacillus-Stäbchen wurde dann bei der Uebertragung in gekochtem Heuaufguss beobachtet. Kohn hebt die überraschende Analogie der Bacillusgährung der Heuaufgüsse mit dem Verlauf vieler Infectionskrankheiten hervor, die zweimal 24 Stunden dauernde Incubation, die Remission in der Entwicklung, welche vom 4. Tage auftritt, die weitere Entwicklungsfähigkeit der Sporen in noch nicht ausgegohrenen Flüssigkeiten. Die grosse Widerstandsfähigkeit der Bacillen gegen höhere Temperaturen wird abgeleitet von ihrer Nichtbenetzbarkeit. Schliesslich wird noch eine Reihe von Versuchen mitgetheilt, in denen die Bacillen einer höheren Temperatur, welche aber nicht 100 ° erreicht, ausgesetzt wurden, Versuche, welche von Dr. Eidam angestellt wurden:

1. Bei 47—50 ° vermehren sich die Bacillen lebhaft und bilden Sporen, während die übrigen im Heuaufguss vorhandenen Schizophyten zur Fortentwicklung unfähig wurden.

2. Bei 50—55 ° hört alle Vermehrung und Entwicklung der Bacillen auf, sie bilden weder Häute noch Sporen, die Fäden werden getödtet, die Sporen dagegen behalten längere Zeit, mindestens 17 Stunden ihre Keimfähigkeit.

3. Einzelne Bacillus-Sporen scheinen sogar 3—4 tägige Erwärmung auf 70—80 ° zu überdauern.

Es ist nicht nöthig, hier nochmals auf die Bedeutung dieser Beobachtungen für die Frage der Urzeugung hinzuweisen. Alle Versuche, welche ferner in dieser Richtung angestellt werden, dürfen von jetzt an nicht mehr ohne Berücksichtigung des mikroskopischen Verhaltens der gefundenen Organismen einen Anspruch auf Beweisfähigkeit machen. Kohn rechnet auch die Milzbrand-Bakterien zu dem Bacillus nach Versuchen von Dr. Koch und bezeichnet dieselben deshalb als Bacillus anthracis. Koch hat durch sehr zweckmässige Culturen desselben in hohlgeschliffenen Objectträgern die Sporenbildung bei dieser Form nachgewiesen. Ich möchte zur Ergänzung der Beobachtung hinzufügen, dass sich ähnliche Bacillusformen, wie sie in Fig. 5 *b* Taf. 11. gezeichnet sind, in auffallend grosser Menge in den Darmexcreten von Patienten gefunden haben, die an Typhus exanthematicus erkrankt waren, sowie auch in den Leichen derselben Personen. Es ist nicht zu bezweifeln, dass hier in der That eine neue Species pathogener Organismen gefunden ist. (Klebs.)

3.

Dr. Klein, Report on the Intimate Anatomical changes in Enteric or Typhoid Fever.

Wir wollen hier noch kurz der ausgezeichnet gründlichen Arbeit von Herrn Dr. Klein gedenken, durch welche derselbe die Kenntniss

von den Veränderungen, namentlich des Darmes, im Typhus abdominalis wesentlich bereichert hat. Die Präparate wurden vorzugsweise frischen Fällen entnommen, zum Theil sehr kurze Zeit nach dem Tode. Es ist nicht möglich, ohne Beigabe der Figuren die Art der Verbreitung der Mikrococcen in diesem Falle zu erläutern. Es sei nur bemerkt, dass dieselben in grossen Lagern sich an der Oberfläche des Epithels sowohl an den Zotten, wie auch in den Zwischenräumen zwischen den Zotten, sodann in grossen Massen in den Lieberkühn'schen Drüsen, theilweise in den Epithelien, endlich in breiten Lagern zwischen dem Epithel der Lieberkühn'schen Schläuche und der Grundsubstanz der Schleimhaut, sowie endlich in dem submucösen Gewebe und in den Blutgefässen vorfanden. Das eigenthümliche diffuse Vorkommen derselben in den intermusculären Räumen erinnert lebhaft an manche Formen, welche ich bei der Rinderpest nachgewiesen habe. In den geschwollenen Follikeln finden sich Blutgefässnetze, welche ganz und gar mit diesen Organismen ausgefüllt sind. Von den Veränderungen der Gewebe selbst sei hier nur erwähnt das Vorkommen der vielkernigen Riesenzellen in den geschwollenen Follikeln und die Ablagerung eigenthümlicher colloidartiger Massen zwischen dem Endothelial-Rohr und der Muscularis von Blutgefässen, sowohl in den Lymphfollikeln wie in der Milz.

Uebertragungsversuche auf Thiere sind dem Verfasser nicht gelungen, namentlich ist hervorzuheben, dass auch Versuche mit Affen keine Resultate ergeben haben. Die Fütterung der Thiere wurde mit Mischungen von Milch und Typhuswasser gemacht. Nach Anwendung von frischer Substanz bekam ein Affe eine Temperatursteigerung von 0,5 über die Normaltemperatur von 39 ° im Rectum und reichlichere Darmentleerungen als gewöhnlich. Auch die gleichzeitige Anwendung von Aloëpillen brachte keine günstigeren Resultate hervor, ebensowenig Crotonöl, welches gegeben wurde, um vor der Infection einen Darmkatarrh zu erzeugen. Trotz dieser scheinbaren Erfolglosigkeit der Versuche glaubt Ref. es doch bedauern zu müssen, dass die Thiere nicht anatomisch untersucht wurden, andererseits scheint auch dem Verfasser die Mittheilung von Zülzer auf der Breslauer Naturforscher-Versammlung unbekannt geblieben zu sein, welcher positive Resultate bei gleichzeitiger Anwendung von Atropin erlangt haben wollte. Leider fehlen über diese letzteren Versuche bis jetzt eingehendere Mittheilungen. Wir möchten den geehrten Herrn Verf. ersuchen, diese Versuche noch weiter fortzusetzen, die bei den grossen Mitteln der Brown-Institution gewiss schliesslich erfolgreich sein werden. (Klebs.)

4.

E. Anders (Dorpat), Die giftigen Wirkungen der durch Bakterien-Vegetation getrübten Pasteur'schen Nährflüssigkeit. (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. VII. S. 1.)

Die vorliegende Publication, ursprünglich als Inauguraldissertation unter der Leitung von Prof. Bergmann in Dorpat gearbeitet, beschäftigt sich mit der Frage, ob Schistomyceten als Ursache der septischen

Infection zu betrachten seien. Es ist erfreulich, dass Vf., obwohl er sich theilweise, wie ich glaube, auf einen nicht gerechtfertigten polemischen Standpunkt stellt, dennoch zu Resultaten kommt, welche mit den durch die Arbeiten von Tiegel und Zahn unter der Leitung des Referenten bezüglich dieser Frage gewonnenen Resultaten vollkommen übereinstimmen. Nachdem, wie Ref. glaubt, in zu ausführlicher Weise und ohne Anführung des Publicationsortes die Arbeiten von Buchholz[1]) referirt werden, stellt sich Verfasser die Frage, ob die milchig getrübte Nährflüssigkeit sowohl an und für sich, wie auch das klare Filtrat derselben, putride Intoxication herbeiführe, ferner welche Wirkung die aus der getrübten Pasteur'schen Flüssigkeit isolirten Bakterien ausüben.

Zur Isolation wurden mit einer Feile abgeschliffene Thonzellen angewendet, nachdem sie sorgfältig im Glühofen ausgeglüht waren. Es wird hiermit die von Bergmann früher behauptete Untauglichkeit der Thonzellen zur Scheidung der festen und flüssigen Theile zurückgenommen. Das klare Filtrat trüber Pasteur'scher Nährflüssigkeit, welches in dieser Weise gewonnen wurde, brachte in der Quantität von 150 C.-Ctm. einem grösseren und 70 C.-Ctm. einem mittelgrossen Hunde in die Vena jugularis injicirt, keine tödtliche Erkrankung hervor. Die Thiere bekamen geringes Fieber, Erbrechen und diarrhoische Entleerungen. Wir haben somit auch hier eine vollständige Bestätigung eines schon vor längerer Zeit von Tiegel angestellten Versuches. Die Differenz dieser und der meisten später folgenden Versuche gegenüber den unsrigen beruht demnach nur darin, dass hier grössere Quantitäten des Infectionsmaterials und in directerer Weise sofort der Blutbahn einverleibt wurden. Ich kann in dieser Modification des Versuches weder eine Verbesserung, noch eine Erweiterung desselben sehen, ja ich möchte behaupten, dass bei fortgesetzter Anwendung so grosser Mengen von Infectionsmaterial bei directer Einführung in die Blutmasse schliesslich das Resultat des Versuches quoad vitam des Versuchsthieres in beiden Fällen bei Injection reinen Filtrates und bakterienhaltiger Flüssigkeit das gleiche sein kann. Wir wünschten damals gerade zu zeigen, dass bei der Einführung lebender Organismen in den Körper des Versuchsthieres trotz ihrer geringen Menge, aber in Folge ihrer Vermehrung, schwere Erkrankungen und Tod herbeigeführt werden kann, während andererseits selbst grössere Mengen filtrirter, bakterienfreier Flüssigkeit nur leichte Fieberzustände herbeiführen. Bei den ganz correlaten Versuchen, welche Tiegel gleichfalls unter meiner Leitung mit filtrirter Milzbrandflüssigkeit anstellte, wurde gerade dieser Gegensatz in der schärfsten Weise hervorgehoben, indem einerseits minimale Mengen der Organismen, andererseits für die Meerschweinchen sehr grosse Mengen filtrirter Flüssigkeit angewendet wurden.

Weiterhin hat nun Verfasser von besonders gut wirkenden Flüssigkeiten Filtrate bekommen, welche ebenfalls in grösserer Menge zu 100 C.-Ctm. kleinen Thieren injicirt, den Tod herbeiführen, eine Erscheinung, die nach den vorhergegangenen Bemerkungen durchaus keine Schwierigkeit der Erklärung darbietet. Sehr hübsch dagegen ist die Anwendung

1) dieses Archiv Bd. IV. S. 1.

der Buchholz'schen Methode, um sich von dem Freisein des Filtrates durch die Transplantation desselben in klare Nährflüssigkeit zu überzeugen. Andererseits halte ich es aber auch nicht für besonders schwierig, wenn man in dergleichen Untersuchungen geübt ist, das Freisein solcher Flüssigkeiten von Organismen durch mikroskopische Untersuchung zu constatiren.

Nachdem nun Verfasser constatirt hat, dass mindestens eine Abschwächung der Wirkung der Filtrate stattfindet und ganz richtig daraus schliesst, wie dies auch schon von mir geschehen ist, dass nach der Entfernung der Bakterien noch eine inficirende oder wenigstens fiebererregende Substanz zurückbleibt, spricht er sich folgendermassen aus: „Wenn es schon die niederen Organismen selbst nicht sind, auf welche wir das septische Princip der verwendeten Infusionsflüssigkeit zurückführen, so ist nichts desto weniger eine gewisse Beziehung des die putride Intoxication veranlassenden Agens zu den Formelementen der Fluida unverkennbar, denn der putride Giftstoff kann beim Filtriren nicht in seiner ganzen Menge gewonnen werden."

Nach unserer Meinung kann dieses nichts anderes besagen, als dass die niederen Organismen eben zur Erzeugung des Giftstoffes nothwendig sind, eine Anschauung, zu welcher die verschiedensten Autoren von den verschiedensten Seiten her gelangt sind. Offenbar spiegelt sich in der obigen Fassung die Anschauung Bergmann's wieder, welcher glaubte, in dem Sepsin jenen chemischen Körper gefunden zu haben, welcher die putride Intoxication bewirkt. Für die klinische Frage der Sepsis dagegen scheint mir die anatomisch nachgewiesene Thatsache von grösserer Wichtigkeit zu sein, dass der Process sich schrittweise in den verschiedenen Organen des Körpers weiter entwickelt genau folgend der weiteren Verbreitung der Organismen.

Eine Reihe weiterer Versuche wurde mit Hinblick auf eine Angabe Hiller's angestellt, in der Absicht zu ermitteln, worauf die Wirkungslosigkeit des längere Zeit mit destillirtem Wasser ausgewaschenen Filter-Rückstandes bakterienhaltiger Flüssigkeit beruht. Anders fand, dass diese Organismen, nachdem ihre Wirkungslosigkeit durch einen Versuch an einem Hunde geprüft war, dennoch Trübungen von Pasteur'scher Flüssigkeit hervorbringen. Auch diese getrübten Flüssigkeiten erwiesen sich unwirksam. Er schliesst daraus, dass ich Unrecht gehabt habe, die Vermuthung auszusprechen, „dass die Behandlung mit destillirtem Wasser die Entwicklungsfähigkeit der Schistomyceten störe und demnach ihre functionelle Wirksamkeit gänzlich aufhebe." Die betreffende Aeusserung wurde auf dem Chirurgencongress in Berlin gethan, als, unmittelbar nach dem Vortrage von Hiller, ich nicht in der Lage war, seine Behauptung experimentell zu prüfen. Ich sprach demnach damals nur eine Vermuthung aus und wollte einen Erklärungsgrund für die Erscheinung abgeben, der als sehr nahe liegend von dem Vortragenden selbst hätte erhoben werden sollen. Auch gegenwärtig scheint mir trotz der modificirten Anders'schen Versuche meine Kritik dieses Hiller'schen Versuches noch keineswegs einer Zurechtstellung bedürftig zu sein, wie der Autor versichert. Wie Anders selbst angibt, habe ich gar nicht behauptet, dass die Schistomyceten durch destillirtes Wasser getödtet würden;

indess hätte ich auch dieses angegeben, so würde ich natürlich bereitwilligst eine solche Vermuthung aufgeben nach seinen Versuchen. Zu weiteren Concessionen dagegen nöthigen dieselben keineswegs, denn es ist sehr wohl denkbar und wahrscheinlich, dass längere Behandlung mit destillirtem Wasser, gerade wie ich es damals behauptet habe, die Wirkung der Schistomyceten, wie anderer pflanzlicher Organismen selbst in ihren weiteren Generationen abschwächt. Wollte man diese Frage weiter verfolgen, so würde es sich darum handeln müssen, zu entscheiden, ob und unter welchen Bedingungen die nach der Behandlung mit destillirtem Wasser unwirksam gewordenen Schistomyceten diese ihre septische Wirksamkeit wieder erlangen. Dass dieses nur geschehen kann, indem man diesen Organismen ein passendes Nährmaterial zuführt, liegt auf der Hand. Zahlreiche Beispiele aus der Pflanzenphysiologie sprechen dafür. Ich selbst habe augenblicklich kein grösseres Interesse an dieser Frage und möchte den Herrn Verfasser auffordern, in dieser Beziehung seine Versuche zu vervollständigen.

Weitere Versuche wurden von A. angestellt, um die Wirkungsfähigkeit bakterienhaltiger Lösung nach dem Abtödten der in derselben enthaltenen Schistomyceten zu untersuchen, theils durch Zusatz von Salicylsäure, theils von Schwefelsäure, welche letztere nachher durch Natron neutralisirt wurde. Auch hier wurde nach der Injection in die Blutgefässe von 60 C.-Ctm. der so gewonnenen Flüssigkeit tödtliche Wirkung erzielt; abermals ein Resultat, welches meinen Anschauungen nicht entgegensteht, und welches ich gerade durch die von uns angewendete Methode zu vermeiden wünschte. Andererseits aber will ich sehr gerne anerkennen, dass auch der directe Nachweis dieser Thatsache von grossem Werthe ist. Auch Herr Anders spricht sich im Wesentlichen für meine Auffassung aus, indem er zum Schlusse seiner Arbeit sagt: „Nichts desto weniger (d. h. ungeachtet der toxischen Wirkung der von Schistomyceten befreiten Flüssigkeit) muss eine nahe Beziehung zwischen den toxischen Stoffen und den organisirten Formelementen in putriden Flüssigkeiten bestehen.“ Weniger dagegen kann ich dem folgenden Satze beistimmen: „Wenn wir bei der putriden Intoxication nach intravenösen Infusionen den specifisch lebendigen Functionen der Mikrosporen auch die Bedeutung absprechen, so bleibt es uns doch unbenommen, das toxische Agens als eine Function ihres Lebens anzusehen.“ Offenbar heisst dies nichts anderes, als: wir wollen einerseits den vitalen Functionen der Mikrosporen die Bedeutung absprechen, während andererseits zugestanden wird, dass dieselben Organismen, so lange sie leben, wenigstens unter gewissen Umständen, dieses toxische Agens produciren. Der Autor verwirft also in dem Vordersatze, was er in dem Nachsatze zugibt. Ich brauche im Uebrigen nach meinen früheren Publicationen nicht darauf hinzuweisen, dass es mir nicht zweckmässig erscheint, alle möglichen faulenden Substanzen in ihrer Wirksamkeit sofort zu identificiren mit denjenigen Stoffen, welche von dem anatomisch und biologisch wohl charakterisirten Microsporon septicum abhängen. (Klebs.)

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Fig. 1.

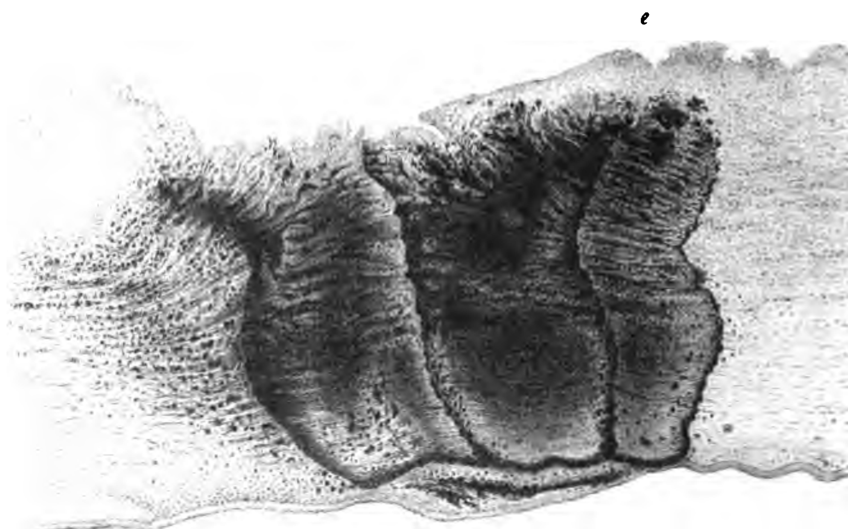
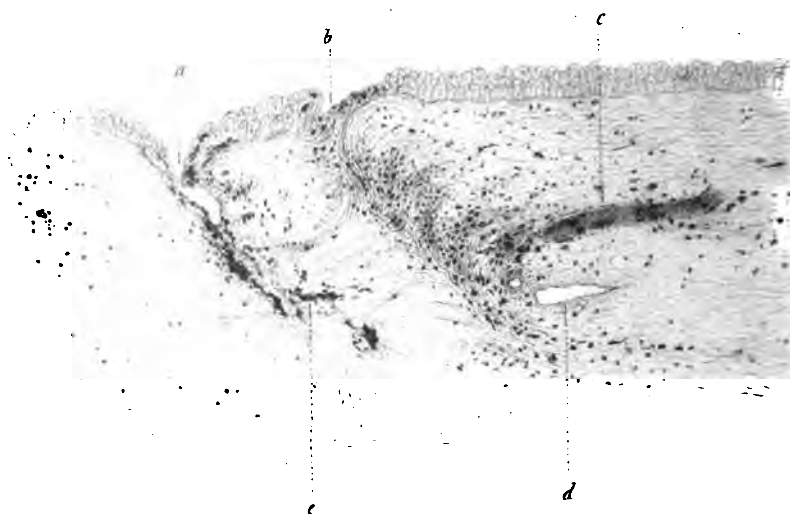


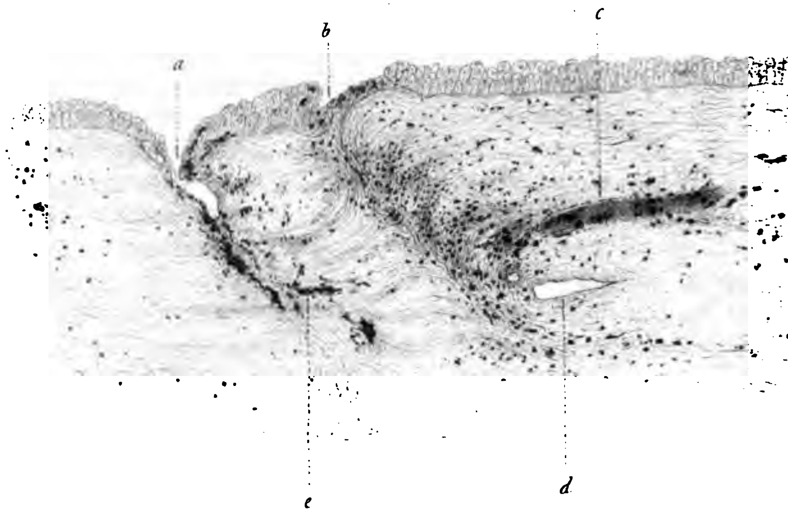
Fig. 2.



Braune, del.



Fig. 2.



Braune, del.

